

Entwicklung, Anwendung und Validierung
der zeitharmonischen in vivo Ultraschallelastografie
an der menschlichen Leber und am menschlichen Herzen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

am Fach Physik

(Experimentalphysik)

der Humboldt-Universität zu Berlin

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Phys. Heiko Tzschätzsch

Präsidentin der Humboldt-Universität zu Berlin
Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. Sabine Kunst

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Prof. Dr. Elmar Kulke

Gutachter/innen:

1. Prof. Dr. Norbert Koch
2. Prof. Dr. Ingolf Sack
3. Prof. Dr. Gerd Buntkowsky

Tag der mündlichen Prüfung:

30. November 2016

Kurzfassung

Die Elastografie ist ein diagnostisches bildgebendes Verfahren zur Bestimmung der Geschwindigkeit oder Amplitude der ins weiche Körpergewebe extern eingebrachten Scherwellen. Die Scherwellengeschwindigkeit in der Leber dient als Marker zur Graduierung der Fibrose. Pathologische Elastizitätsveränderungen, wie sie bei der Herzinsuffizienz auftreten können dagegen über die Bestimmung der Scherwellenamplitude in der Herzwand erfasst werden. Bisherige elastografische Verfahren sind durch eine geringe Eindringtiefe und/oder eine geringe Zeitauflösung limitiert. Dies erschwert die Untersuchung der Leber bei Patienten mit Adipositas oder Aszites und der Anwendung am Herzen. Deshalb wird im Rahmen dieser Arbeit die zeitharmonische Vibrationen zur Anregung von Scherwellen in tiefen Gewebeschichten mit der zeiteffizienten Ultraschallelastografie kombiniert.

In der Leber wurde die Scherwellengeschwindigkeit c als Maß für die Elastizität und die Dispersion von c als Maß für die Viskosität in 11 gesunden Probanden und 24 Patienten mit Leberzirrhose gemessen. Im Herzen wurde die Amplitude als Maß für die relative Änderung der Elastizität des Herzmuskels in Echtzeit bestimmt. Diese Machbarkeitsstudie wurde in 11 gesunden Probanden und einer Patientin mit diastolischer Herzinsuffizienz durchgeführt.

Die Scherwellengeschwindigkeit der Leber ergab sich für das Probandenkollektiv zu $c = (1,77 \pm 0,15) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und für die Patienten mit Zirrhose zu $c = (3,10 \pm 0,55) \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Diese 100 %ige Separation zwischen Probanden und Patienten bestätigt die Stabilität und das diagnostische Potential des neuen Verfahrens. Für die gesunden Probanden ergab sich eine Abnahme der Scherwellenamplitude in der Herzwand $(121 \pm 34) \text{ ms}$ vor der Kontraktion des Herzens und ein Anstieg der Amplitude $(56 \pm 29) \text{ ms}$ vor der Relaxation des Herzens entsprechend den isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationszeiten.

Die zeitharmonische Ultraschallelastografie erlaubt erstmalig die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit der gesamten Leber ohne Einschränkungen durch Adipositas oder Aszites. Dies erweitert den Anwendungsbereich der Leber-Ultraschallelastografie in der klinischen Diagnostik wesentlich. Darüber hinaus wurde die Anspannungsänderung des Herzmuskels in vivo und in Echtzeit bestimmt. Diese neue Modalität bietet Kardiologen erstmalig die Möglichkeit pathologische Herzveränderungen mittels Elastografie zu diagnostizieren.

Abstract

Elastography is a diagnostic imaging technology for the quantification of speed or amplitude of external induced mechanical shear waves. The shear wave speed is used as diagnostic marker for the staging of liver fibrosis. In contrast, the shear wave amplitude in the myocardial wall is sensitive to pathologic elasticity alterations induced by cardiac insufficiency. Current elastography methods have a less penetration depth or low spatial resolution. This limits the investigation of liver in patients with ascites or adiposity and the investigation of the heart. Therefore the time harmonic vibration, inducing shear waves in deep tissue is combined with the time efficient ultrasound elastography in this work.

In the liver, the shear wave speed c and the dispersion of c as marker for elasticity and as marker for viscosity respectively was measured in 11 healthy volunteers and 24 patient with cirrhosis. Relative elasticity changes of the myocardial muscle were assessed by measuring shear wave amplitude in real-time in 11 healthy volunteers. As an outlook, one patient with diastolic dysfunction stage II was investigated.

The shear wave speed in liver is $c = (1,77 \pm 0,15) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ for the volunteers and $c = (3,10 \pm 0,55) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ for the patients with cirrhosis. The 100 %age separation between volunteers and patients confirms the stability and the diagnostic potential of these new method. In healthy volunteers the shear wave amplitude in the myocardial wall decreases by $(121 \pm 34) \text{ ms}$ prior to heart contraction and the shear wave amplitude increases by $(56 \pm 29) \text{ ms}$ prior to heart relaxation. This times correlate to the cardiac isovolumetric contraction and relaxation times.

for the first times, the new time harmonic ultrasound elastography allows the quantification of shear wave speed in the whole liver even in patients with ascites or adiposity. This extends the field of application for liver-elastography in clinical diagnostics substantially. Furthermore the tension changes in the myocardial wall can be measured in vivo and in real-time. For the first time, this new modality opens the cardiologist the possibility to diagnose pathological alterations by elastography.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	III
Abkürzungsverzeichnis	VII
Symbolverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Elastografie	2
1.2 Medizinische Motivation	5
2 Theoretische Grundlagen	9
2.1 Theorie viskoelastischer Wellen	9
2.1.1 Elastische Materialien	10
2.1.2 Viskose Materialien	15
2.1.3 Viskoelastische Modelle	17
2.1.4 Wellen im viskoelastischen Medium	19
2.1.5 Scherwellengeschwindigkeiten für verschiedene viskoelastische Modelle	27
2.1.6 Amplitude der Scherwelle	30
2.2 Bildentstehung in der Sonografie	43
2.2.1 Ultraschallwellen im Gewebe	43
2.2.2 Ultraschallwandler	47
2.2.3 Methoden der Bildentstehung	50
2.3 Medizinische Grundlagen	58
2.3.1 Leber	58
2.3.2 Herz	62
3 Experimente und Studien	72
3.1 Aufbau	72
3.1.1 Erzeugung von Scherwellen	72
3.1.2 Aufnahme von Scherwellen	74

3.2	Algorithmus der Leber-USE	75
3.2.1	Berechnung der Gewebegeschwindigkeit	77
3.2.2	Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit	80
3.2.3	Berechnung der Gewebekenngrößen	84
3.3	Phantomexperimente der Leber-Ultraschallelastografie	89
3.3.1	Agar-Phantom	89
3.3.2	Wellensimulation	90
3.3.3	Untersuchung	93
3.3.4	Ergebnis	93
3.3.5	Diskussion	97
3.4	Studie zur Graduierung der Leberzirrhose	100
3.4.1	Studienkollektiv	100
3.4.2	Untersuchung	101
3.4.3	Ergebnis	104
3.4.4	Diskussion	113
3.5	Studie zur Bestimmung der diastolischen Herzinsuffizienz	116
3.5.1	Studienkollektiv	116
3.5.2	Untersuchung	117
3.5.3	Echtzeitalgorithmus der Herz-Ultraschallelastografie	120
3.5.4	Ergebnis	124
3.5.5	Diskussion	130
4	Zusammenfassung und Ausblick	133
4.1	Studie zur Abgrenzung der Leberzirrhose	133
4.2	Studie zur Abgrenzung der diastolischen Herzinsuffizienz	135
	Literaturverzeichnis	137

Abkürzungsverzeichnis

ARFI	fokussierter Ultraschallimpuls (<i>acoustic radiation force impulse</i>)
AUROC	Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (<i>area under receiver operating characteristics</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
FT	Fourier Transformation
LDUV	Lamb-Wave-Dispersion Ultrasound Vibrometry
K-V Modell	Kelvin-Voigt Modell
MRE	Magnetresonanzelastografie
MRT	Magnetresonanztomografie
NASH	nichtalkoholische Fettleber-Entzündung (<i>nonalcoholic steatohepatitis</i>)
PRF	Pulswiederholfrequenz (<i>pulse repetition frequency</i>)
PRS	Phasen-Nullstellen-Suche (<i>phase root seeking</i>)
SG	Scherwellengeschwindigkeit
SSI	Supersonic Scher(wellen)-Bildgebung (<i>supersonic shear imaging</i>)
STD	Standardabweichung
TIPS	transjugulären intrahepatischen portosystemischen (Stent)-Shunt
US	Ultraschall
USE	Ultraschallelastografie
VA	Vibrationsamplitude

Symbolverzeichnis

Generell werden die folgenden mathematischen Symbole und Beziehungen verwendet.

a	Skalar
\vec{a}, a_i	Vektor, i -te Vektorkomponente von \vec{a}
a_{ij}	i, j -te Komponenten des Tensors 2. Stufe
i	imaginäre Einheit
$a^* = a' + i a''$	komplexe Zahl (Realteil a' und Imaginärteil a'')
\bar{a}^*	komplex konjugierte von a^*
\dot{a}	erste totale Zeitableitung von a
\ddot{a}	zweite totale Zeitableitung von a
\tilde{a}	Fouriertransformierte von a
e	Eulersche Konstante
π	Kreiszahl
δ_{ij}	Kronecker-Symbol
$\delta(t)$	Delta-Distribution
d	Operator der totalen Ableitung
∂	Operator der partiellen Ableitung
$\Delta = \frac{\partial}{\partial r_1} + \frac{\partial}{\partial r_2} + \frac{\partial}{\partial r_3}$	Laplace-Operator

Folgende, mehrfach verwendete Symbole sind in der Reihenfolge ihrer ersten Verwendung aufgelistet.

ρ	Dichte
E	Elastizitätsmodul
μ	Schermodul
K	Kompressionsmodul
\vec{F}, \vec{f}	Kraftvektor, Kraftdichtevektor
\vec{r}	Ortsvektor
V	Volumen
\vec{S}	Oberflächennormalenvektor
σ_{ij}	Komponenten des Spannungstensor
\vec{u}	Verschiebungsvektor
ϵ_{ij}	Komponenten des Deformationstensor
W, w	Energie, Energiedichte

λ, μ	1. und 2. Lamé Parameter für elastische Materialien
θ	kubische Dilatation
p	Druck
$\dot{\vec{u}}$	Schergeschwindigkeitsvektor
$\dot{\epsilon}_{ij}$	Komponenten des Schergeschwindigkeitstensor
ζ	Kompressionsviskosität (1. Lamé Parameter für viskose Materialien)
η	(dynamische) Viskosität (2. Lamé Parameter für viskose Materialien)
$G^* = G' + i G''$	komplexes Schermodul (zeitharmonische Form des 2. Lamé Parameters)
ω, f	Kreisfrequenz der Anregung, Frequenz der Anregung
t	Zeit
F^*	zeitharmonische Form des 1. Lamé Parameters
$\ddot{\vec{u}}$	Beschleunigungsvektor
Φ	Helmholtz Feld der Kompressionswelle
Ψ	Helmholtz Feld der Scherwelle
$\vec{c}^* = \vec{c}' + i \vec{c}''$	komplexe Wellengeschwindigkeit
c	Wellengeschwindigkeit ($c \neq \vec{c}^* $)
\parallel	Kennzeichnung der Kompressionswelle
\perp	Kennzeichnung der Scherwelle
$\vec{k}^* = \vec{k}' + i \vec{k}''$	komplexer Wellenvektor
$\vec{e}_r, \vec{e}_\theta, \vec{e}_f$	Einheitsvektor radial, tangential und der Punktkraft
\vec{P}	Energieflussvektor
\vec{A}, A	Vibrationsamplitudenvektor, Vibrationsamplitude
T, R	Transmissionskoeffizient, Reflexionskoeffizient
τ_C	charakteristische Zeit
Z	Impedanz
$\omega_{US}, f_{US}, \lambda_{US}$	Kreisfrequenz, Frequenz und Wellenlänge der Ultraschallwelle
PRF	Pulswiederholfrequenz (<i>pulse repetition frequency</i>)
SNR	Signal zu Rausch Verhältnis (<i>Signal to Noise Ratio</i>)
c_{eff}	effektive Scherwellengeschwindigkeit
\bar{c}_{eff}, c'_{eff}	Mittelwert und Anstieg der effektiven Scherwellengeschwindigkeit
Sps	Samplerate (<i>Sample per second</i>)
$u^*, u^*_{Scher}, u^*_{Reg}$	komplexe Welle, komplexe Scherwelle und komplexe Regressionswelle
FK	Faltungskern
θ	Winkel zwischen Ultraschall und Scherwellenvektor
θ_{max}	maximaler Winkel für die Regression

VA	Vibrationsamplitude
U	Gewebebewegung
EKG	Elektrokardiogramm
q	Quotient von systolische VA durch diastolischer VA
τ_A	Zeitpunkt der Muskelanspannung
τ_K	Zeitpunkt der Herzkontraktion
τ_E	Zeitpunkt der Muskelentspannung
τ_R	Zeitpunkt der Herzrelaxation
τ_{AK}	Zeit von Muskelanspannung bis Herzkontraktion
τ_{ER}	Zeit von Muskelentspannung bis Herzrelaxation
$\tilde{\tau}$	auf die Herzperiode normierte τ -Zeiten

1 Einleitung

Diese Arbeit entstand im Rahmen meiner Forschungstätigkeit an der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Institut für Radiologie in der AG Elastografie. Ziel der Arbeit war die Entwicklung der Ultraschallelastografie (USE) auf der Grundlage zeitharmonischer Scherwellen zur späteren diagnostischen Anwendung in der Hepatologie und Kardiologie. Beide Anwendungen erfordern unterschiedliche methodische Ansätze zur Aufnahme und Auswertung der zeitharmonischen Vibrationen im Gewebe. Während in großvolumigen Organen wie der Leber, die Quantifizierung der Scherwellenlänge möglich ist, können im Herzen, aufgrund der Bewegung und morphologischen Heterogenität, nur relative Veränderungen der Gewebesteifigkeit mittels Scherwellenamplituden ermittelt werden.

Basierend auf diesen Randbedingungen wurde in dieser Arbeit die zeitharmonische Ultraschallelastografie zur nichtinvasiven Graduierung der Leberfibrose, sowie zur direkten Bestimmung der zeitlich veränderlichen myokardialen Steifigkeit entwickelt. Die methodischen Ansätze sind auch auf andere Körperregionen und Organe übertragbar und bieten neue diagnostische Möglichkeiten. Insgesamt stellt die Arbeit ein interdisziplinäres Forschungsprojekt dar: Die Elastografie, ein Teilgebiet der Physik, wird dabei zur Diagnostik in der Medizin eingesetzt. Grundlage für die Elastografie sind die physikalischen Zusammenhänge aus der Kontinuumsmechanik (siehe Kapitel 2.1). Durch sie kann aus der Beobachtung von Materiewellen über physikalische Modelle Rückschluss auf die, dem Gewebe zugrunde liegenden, mechanischen Eigenschaften gezogen werden. Die Detektion der Materiewellen erfolgt über die medizinische Ultraschallbildgebung (siehe Kapitel 2.2). Hier ist ein umfangreiches Hintergrundwissen der physikalischen Schallausbreitung und der Interaktion der Schallwelle mit dem menschlichen Gewebe für die Bildinterpretation und spätere Auswertung unerlässlich. Die klinische Validierung erfolgte in Zusammenarbeit mit Ärzten aus der Kardiologie und der Gastroenterologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Mit Hilfe der in Kapitel 2.3 erläuterten medizinischen Hintergründe konnten die beobachteten Messeffekte mit physiologischen Erscheinungen in Be-

ziehung gebracht werden. Die Auswertung der aufgenommenen Ultraschalldaten basiert auf einem selbst entwickeltem Algorithmus (siehe Kapitel 3.2 und 3.5.3) zur Berechnung der mechanischen Gewebeeigenschaften. Ein wesentlicher Teil der Forschungsarbeit bestand in der Entwicklung dieses schnellen, vollautomatischen und robusten Auswertalgorithmus. Für den Vergleich der Ultraschallmesswerte mit denen aus der Magnetresonanzelastografie (siehe Kapitel 3.3.5) wurden Methoden der Magnetresonanztomografie angewendet. Aus dieser Forschungsarbeit entstand die zeitharmonische, multifrequente Ultraschallelastografie der Leber (siehe Kapitel 3.4) und die zeitharmonische Ultraschallelastografie des Herzens (siehe Kapitel 3.5).

1.1 Elastografie

Die Palpation ist eine der ältesten Untersuchungsmethoden in der Medizin [Wilkins, 1964]. Bei ihr übt der Untersucher mit der Hand eine Kraft bzw. einen Druck auf das zu untersuchende Gewebe aus. Gleichzeitig wird mit der Hand aber auch die Gewebeantwort auf diese Kraft detektiert. So können lokale und globale Veränderungen der Gewebemechanik erfasst werden. Der zugrundeliegende physikalische Zusammenhang von Kraft und Gewebeantwort ist durch die viskoelastischen Gewebekenngrößen bestimmt. Diese sind u. a. der Schermodul, der Elastizitätsmodul, der Kompressionsmodul und die Viskosität. Sie charakterisieren die mechanischen Eigenschaften des Gewebes und bestimmen bei einer Krafteinwirkung wie stark es deformiert wird, aber auch wie schnell das Gewebe wieder in den Ausgangszustand relaxiert. Die Palpation ist jedoch subjektiv und kann nur auf oberflächennahes Weichgewebe angewendet werden. An dieser Stelle setzt die Elastografie an. Sie beruht auf nicht invasiven bildgebenden Verfahren, welche das Prinzip der Palpation übernehmen, aber objektive und meist quantitative Gewebeeigenschaften liefern. Auch tieferliegendes und durch Knochen abgeschirmtes Gewebe kann untersucht werden. Auch bei der Elastografie wird die Deformation des Gewebes mittels mechanischer Kraftausübung realisiert. Je nach Methode erfolgt dies durch: I) manuelles deformieren [Bamber et al., 2013] II) transiente Scherwellenpulse [Sandrin et al., 2002] III) zeitharmonische Vibration [Muthupillai et al., 1995; Plewes et al., 1995] IV) interne Anregung mittels fokussiertem Ultraschall [Sarvazyan et al., 1998; Nightingale et al., 2001, 2002] oder V) interne Anregung durch körpereigene Anspannung oder durch die arterielle Pulswelle [Sutherland et al., 1994; Gilja et al., 2002; O'Rourke et al., 2002]. Die bildgestützte Detektion der Gewebedeformation erfolgt dabei entweder mittels Ultraschallbildge-

bung oder durch die Magnetresonanztomografie. Spezielle Algorithmen berechnen dann die dem Gewebe zugrundeliegende elastischen Eigenschaften und stellen diese dem Untersucher dar. Die Elastografie wird mittlerweile auf fast alle Organe des Körpers angewandt [Sarvazyan et al., 2011; Zaleska-Dorobisz et al., 2014].

Im Gegensatz zur Palpation ist die Elastografie eine junge Untersuchungsmethode, die 1990/91 durch die ersten Experimente von Parker et al. und Ophir et al. begründet wurde. Ihre Motivation lag in der Tumordetektion [Parker et al., 1990; Ophir, 1991]. Über Doppler-Ultraschall Techniken haben Parker et al. gezeigt, dass die Scherwellenamplituden bei externer Vibration von der Gewebesteifigkeit abhängen. Ophir et al. haben mittels Ultraschall die relative Deformation (*strain*) gemessen, die durch eine äußere Kraft bewirkt wird. Die Deformation ist indirekt proportional zum Elastizitätsmodul und bietet daher eine Sensitivität von harten gegenüber weichen Geweben. Diese Methode, bei der durch eine äußere Krafteinwirkung das Gewebe in Abhängigkeit seines Elastizitätsmodules deformiert wird, wird als *strain elastography* bezeichnet. Basierend auf diesen ersten Experimenten entstanden über die Zeit weitere Methoden, um die mechanischen Eigenschaften im lebenden menschlichem Gewebe für diagnostische Zwecke zu bestimmen. Im Folgenden werden diejenigen relevanten Entwicklungen erwähnt, die momentan auch kommerziell verfügbar sind [Bamber et al., 2013; Cosgrove et al., 2013].

Durch die 1998 entwickelte Echtzeitdarstellung der *strain elastography*, können nun auch zeitlich dynamische Prozesse, wie sie in der Kardiologie auftreten, beobachtet werden [Heimdal et al., 1998]. Hierbei kommt es aufgrund der gewebeeigenen Spannung zu einer Deformation. Da diese Spannung zeitlich veränderlich ist, wird die Deformationsrate für die Darstellung (*strain-rate imaging*) verwendet. Eine Limitation der *strain elastography* und des *strain-rate imaging* besteht darin, dass nur relative elastische Werte ausgegeben werden können. Bei relativen Werten ist die Sensitivität nur im Vergleich zum benachbarten Gewebe möglich und die Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungen und Patienten nur eingeschränkt möglich. Ein weiteres Problem besteht in dem räumlichen Abstand der angewandten Kraft und der gemessenen Deformation. Damit sind die Deformation und die resultierenden Elastizitätswerte tiefenabhängig. Dies erschwert die diagnostische Anwendung und begrenzt die Methode auf oberflächennahe Bereiche.

Das Problem der geringen Eindringtiefe wurde 2001/02 von Nightingale et al. (mit Hilfe der theoretischen Vorarbeit von Sarvazyan et al.) durch die Entwicklung von *acoustic radiation force impulse* (ARFI) gelöst [Sarvazyan et al., 1998; Nightingale

et al., 2001, 2002]. Hierbei wurde in der ersten technischen Umsetzung ein fokussierter Ultraschallpuls in das Gewebe gesendet. Der Fokus wird dabei genau in den zu untersuchenden Bereich gelegt. Dort erzeugen die fokussierten Ultraschallwellen eine temporäre Krafteinwirkung, die einen Gewebeversatz im μm -Bereich hervorruft. Die Amplitude dieser Auslenkung korreliert mit der Elastizität und kann wiederum mittels Ultraschall detektiert werden. Der Nachteil relativer elastischer Werte bleibt jedoch vorerst bestehen.

2002 wurde von Sandrin et al. für die Untersuchung der Leberfibrose die *transient elastography* entwickelt [Sandrin et al., 2002]. Diese lieferte erstmalig quantitative elastische Kenngrößen. In der *transient elastography* wird eine transiente, niederfrequente Vibration (50 Hz) auf die Körperoberfläche appliziert, deren Scherwellenanteil in den Körper propagiert. Mit einem integrierten Ultraschallkopf kann über die Laufzeit der Scherwelle ihre Geschwindigkeit gemessen werden. Die Scherwellengeschwindigkeit, welche im menschlichen Weichgewebe im einstelligen $\frac{\text{m}}{\text{s}}$ -Bereich liegt, korreliert dabei mit dem Schermodul des Gewebes.

Unter Verwendung der ARFI-Anregung konnte 2003 die Scherwellengeschwindigkeit ebenfalls quantitativ im menschlichen Gewebe gemessen werden (*shear wave elasticity imaging*, in der Literatur meist nur noch als ARFI bezeichnet) [Nightingale et al., 2003]. Mittels des fokussierten Ultraschallpulses wird dabei nicht nur das Gewebe ausgelenkt, sondern es entsteht auch eine Scherwelle, die lateral vom Fokus wegpropagiert. Die Laufzeit der Scherwelle wird wiederum mit Ultraschall detektiert. Die durch die fokussierte Auslenkung erzeugte Scherwelle ist eine Kugelwelle. Bei der Bestimmung der lateral propagierenden Wellengeschwindigkeit kommt es demnach zu ortsabhängigen Verzerrungen. Diese wurden 2003 von Bercoff et al. durch die Einführung des *supersonic shear imaging* (SSI) behoben [Bercoff et al., 2004]. Anstatt nur einen stationären Fokus zu verwenden, wird der Fokus hierbei mit Überscherwellengeschwindigkeit axial verschoben. Damit bildet sich eine ebene Scherwellenfront heraus, die lateral propagiert, aber eine rein axiale Auslenkung aufweist.

Die Elastografie beschränkt sich jedoch nicht nur auf Ultraschallanwendungen. Seit 1995 wird auch die Magnetresonanztomografie (MRT) für die Bestimmung der elastischen Gewebeeigenschaften verwendet [Muthupillai et al., 1995; Plewes et al., 1995]. Hierbei wird mit periodischer, mechanischer Anregung Gewebe in Schwingungen versetzt. Über synchronisierte Magnetfeldgradienten kann die scherwelleninduzierte Gewebeauslenkung gemessen werden. Aufgrund der langen Aufnahmedauer pro Bild von mehr als 100 ms, muss die periodische Anregung mit der Bildaufnahme

synchronisiert werden. In der Praxis wird eine zeitharmonische Anregung verwendet. Eine Bildaufnahme stellt eine Momentaufnahme der Wellenauslenkung dar. Durch einen inkrementellen zeitlichen Versatz zwischen Vibrationsphasen und Bewegungskodierung werden nacheinander verschiedene Zeitpunkte der Wellenauslenkung aufgenommen. Die erste in vivo Anwendung am Menschen erfolgte Ende der 90er Jahre am Skelettmuskel[Dresner et al., 1997] und am Gehirn[Kruse et al., 1999]. 2000 wurde die Brustelastografie von Sinkus et al. erstmalig zur in vivo Diagnostik angewendet [Sinkus et al., 2000]. In den folgenden Jahren erweiterte sich das Anwendungsspektrum der Magnetresonanzelastografie (MRE) auf weitere Organe wie die Leber, das Herz und das Gehirn. MRE-Untersuchungen der Leber wurden 2006 von Huwart et al., Rouviere et al. und Klatt et al. publiziert [Huwart et al., 2006; Rouvière et al., 2006; Klatt et al., 2006]. Die schnelle Dynamik des Herzens erfordert eine zusätzliche Synchronisation von MRE und Elektrokardiogramm (EKG) und erschwerte die Entwicklung der kardialen MRE. Erst die Einführung der fraktionierten Bewegungskodierung [Rump et al., 2007] schuf die Grundlage für die kardiale MRE, die 2008 von Elgeti et al. publiziert wurde [Elgeti et al., 2008].

1.2 Medizinische Motivation

Wie in Kapitel 1.1 bereits erwähnt, lehnt sich die Elastografie an die Palpation an. Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen an Leber und Herz, ist jedoch eine Palpation nur eingeschränkt möglich bzw. unmöglich. Die Elastografie kann die bisher angewandten Untersuchungsmethoden wie z. B. Blutuntersuchungen und sonografische Untersuchungen ergänzen. Im Folgenden wird die Motivation der Leber- und Herzelastografie erläutert und bestehende Limitationen bisheriger elastografischer Untersuchungsmethoden erklärt.

Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes stand 2004 die alkoholbedingte Leberkrankheit bei Männern an zehnter Stelle [GBEa, 2006]. Im Jahr 2013 gab es mehr als 85 000 Diagnosen von Lebererkrankungen in Deutschland und fast 9000 Todesfälle durch Lebererkrankungen [GBEb, 2015]. Diese Zahlen belegen die Relevanz von Leberuntersuchungen speziell zur Fibrosedetektion in der klinischen Routine. Eine Studie aus Japan zeigt, wie wichtig eine gute Sensitivität bei der Diagnose von Leberzirrhose ist [Fujimoto et al., 2008]. Denn 24 % der bei Obduktionen gefundenen Leberzirrhosen waren nicht diagnostiziert. Dies zeigt, dass die derzeitigen auf dem Markt befindlichen Verfahren zur Detektion der Leberfibrose noch keine

ausreichende Sensitivität aufweisen. Präzirrhotische fibrotische Veränderungen der Leber werden durch laborchemische Untersuchungen und die Sonographie nicht zuverlässig erfasst. Geben diese Untersuchungen den Hinweis auf eine Schädigung der Leber, kann die Diagnose der Leberfibrose momentan nur durch die Leberbiopsie sicher gestellt werden. Die Biopsie wird aufgrund des vorhandenen Risikos bei diesem invasiven Eingriff nur bei einem hinreichendem Verdacht auf Fibrose durchgeführt. Die Komplikationsrate der Leberbiopsie beträgt 1 %, die Letalität 0,1 % [Rockey et al., 2009]. Komplikationen schließen u. a. Blutungen, Infektionen und Fehlpunktion anderer Organe ein. Als nichtinvasive Alternative kann mittels Elastografie das Lebergewebe untersucht werden. Die Leberelastografie wird deswegen auch als „virtuelle Biopsie“ bezeichnet [Chen et al., 2009]. Die bisherigen Techniken besitzen unterschiedliche Beschränkungen in der Güte der diagnostischen Aussagekraft. Die *strain elastography* und das *strain-rate imaging* sind qualitative Verfahren. Sie eignen sich besonders zur Abgrenzung von Gewebeeinschlüssen und weniger zur Detektion von globalen Leberveränderungen wie der Fibrose [Cosgrove et al., 2013]. Die am weitesten verbreitete Methode ist die *transient elastography* mit dem Gerät FibroScan® der Firma Echosens. Sie liefert eine gute Abgrenzbarkeit zwischen gesunder Leber, fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose [Huwart et al., 2008; Cosgrove et al., 2013]. Jedoch können die frühen Fibrosestadien nicht ausreichend differenziert werden [Huwart et al., 2008; Cosgrove et al., 2013]. Aufgrund von Dämpfung und Dispersion ist die Untersuchungstiefe auf 6 cm bis maximal 8 cm limitiert und nicht alle Regionen der Leber können untersucht werden [Sandrin et al., 2003; Huwart et al., 2008; Bamber et al., 2013]. Bei adipösen Patienten verringert sich der effektive Untersuchungsbereich durch die stärkere Dämpfung durch Fetteinlagerungen noch weiter [Cosgrove et al., 2013; Ji et al., 2014]. Das Vorliegen von Aszites verzerrt die Propagationen der Scherwellen und schließt die Untersuchung mittels FibroScan® aus [Cosgrove et al., 2013; Ji et al., 2014]. Die durch die Hersteller Siemens und Philips implementierte *shear wave elasticity imaging* liefert vergleichbare Ergebnisse zu denen von FibroScan. Zwar bereitet eine Aszites weniger Probleme, aber die Untersuchungstiefe ist durch die tiefenabhängige Fokussierung mit maximal 7 cm inhärent stark beschränkt [Cosgrove et al., 2013]. Neben der Ultraschallelastografie kann die Leberfibrose auch mittels MRE diagnostiziert werden. Die MRE bietet zur Zeit die beste Abgrenzbarkeit der einzelnen Fibrosestadien [Cosgrove et al., 2013; Godfrey et al., 2013]. Nachteile sind die beschränkte Verfügbarkeit, die hohen Kosten und Probleme bei Patienten mit Klaustrophobie und metallischen oder elektrischen

Implantaten. Durch die Aufnahme von Volumen und Richtungsinformationen ist die Untersuchungszeit der MRE länger als in der Ultraschallelastografie. Dadurch wird in der klinischen Routine und in Arztpraxen fast ausschließlich die USE eingesetzt. In einzelnen Krankenhäusern ist die MRE-Leberelastografie jedoch schon Teil der klinischen Routine. Neben der Elastografie die strukturelle Informationen liefert existieren noch Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion. Diese steht zwar im Zusammenhang mit strukturellen Schädigungen, jedoch sind Funktion und Struktur nicht direkt gekoppelt. So hat eine geringe Schädigung der Struktur aufgrund des enorm hohen kompensatorischen Volumens der Leber noch keine Auswirkungen auf die Funktion der Leber. Funktionelle Verfahren sind u. a. Leberhautzeichen, der Child-Pugh-Score, in den die Blutuntersuchung einfließt und der LiMAx Test (*maximum liver function capacity*) welcher den Metabolismus der Leber misst [Child und Turcotte, 1964; Pugh et al., 1973; Stockmann et al., 2009]. Der LiMAx Test zeigt eine signifikante Abgrenzbarkeit von gesunden Probanden zu Patienten mit Zirrhose [Jara et al., 2014; Malinowski et al., 2014]. Der Vorteil der zeitharmonischen MRE ist die hohe Sensitivität bei der Abgrenzung früher Fibrorestadien, die der Ultraschallbildgebung eine hohe Zeitauflösung, breitflächige Verfügbarkeit und geringe Anschaffungs- und Unterhaltskosten. Im Rahmen dieser Arbeit sollen beide Vorteile in einer Modalität zur Detektion zeitharmonischer Scherwellen mit der Ultraschallbildgebung realisiert werden.

Die Prävalenz der Lebererkrankungen wird von den Herz-Kreislauf-Erkrankungen übertroffen. In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zeigt sich, dass 2004 die Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Frauen und Männern in Deutschland waren [GBEa, 2006]. 2013 lag die Herzinsuffizienz in Deutschland an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen [GBEc, 2014]. Der Trend der Todesfälle durch Herzinsuffizienz ist zwar in der letzten Dekade abnehmend, jedoch sind die absoluten Zahlen immer noch erschreckend hoch. So gab es 1998 etwa 55 000 Todesfälle die bis 2013 auf etwa 46 000 gesunken sind [GBEc, 2014]. Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems verursachten 2008 in Deutschland mit 37,0 Milliarden Euro die höchsten Kosten im Gesundheitswesen. Speziell für die Behandlung der Herzinsuffizienz wurden 3,2 Milliarden Euro ausgegeben [GBEd, 2010].

Die Herzinsuffizienz wird in eine systolische und diastolische Fehlfunktion unterschieden. Eine systolische Fehlfunktion kann z. B. durch eine Ischämie des Herzmuskels verursacht werden, die zu einer Störungen der Kontraktionsfähigkeit führt. Bei der diastolischen Fehlfunktion handelt es sich um eine Relaxationsstörung des Herz-

muskels in der Diastole. Das bedeutet, dass der Herzmuskel auf einem erhöhtem Spannungsniveau arbeitet. Die Detektion der Herzinsuffizienz stützt sich zur Zeit fast ausschließlich auf die echokardiografische Befundung [Oh et al., 2011]. Diese misst Herzmuskelgeschwindigkeiten und die Flussgeschwindigkeiten des Blutes durch die Klappen. Beide Messgrößen stehen aber nur in indirekter Beziehung zu den elastischen Eigenschaften der Herzwand. Die um die Jahrtausendwende entwickelten Verfahren der kardialen *strain elastography* und kardialen *strain-rate imaging* stellen für die Herzelastografie immer noch den Standard dar und sind von den meisten Ultraschallherstellern implementiert [Heimdal et al., 1998; Konofagou et al., 2000, 2011]. Diese beiden Techniken bestimmen die elastischen Kenngrößen ausgehend von der durch Muskelanspannung verursachten Gewebedeformation. In der Herzkammer erfolgt diese Anspannung nur in der Systole. Die Messung der durch Anspannung induzierten Verschiebung eignet sich demnach nur für die Diagnose der systolischen Fehlfunktion. Für die diastolische Fehlfunktion stehen lediglich Surrogatparameter zur Verfügung. Zwar gibt es alternative Methoden für die elastografische Untersuchung des Herzens, wie die *shear wave elasticity imaging* oder Elastografie mit Lamb Wellen (LDUV, *Lamb-Wave-Dispersion Ultrasound Vibrometry*), aber diese befinden sich noch im experimentellen Stadium und wurden nur am offenen Herzen demonstriert [Bouchard et al., 2009; Urban et al., 2013].

Um einen direkten Zugang zur myokardialen Elastizität zu erhalten, wird eine externe mechanische Anregung benötigt. Die 2008 in der AG Elastografie der Charité – Universitätsmedizin Berlin begründete kardiale MRE arbeitet mit einer externen, niederfrequenten und zeitharmonischen Anregung im 30 Hz-Bereich [Elgeti et al., 2008]. Elastische Veränderungen im Herzmuskel wie sie bei der diastolischen Herzinsuffizienz auftreten, können durch die kardiale MRE diagnostiziert werden [Elgeti et al., 2014]. Aufgrund der oben genannten Limitationen der Magnetresonanztomografie ist eine weite Verfügbarkeit der kardialen MRE für die kardiologische Diagnostik in der nahen Zukunft nicht realisierbar. Jedoch können die Methoden und Erkenntnisse der kardialen MRE auf die USE übertragen werden. Durch die Kombination von Methoden der kardialen MRE mit der hohen Zeitauflösung des Ultraschalls kann die eindimensionale Darstellung von Spannungsänderungen im Herzen mit einer Zeitauflösung im Millisekundenbereich realisiert werden.

2 Theoretische Grundlagen

Die theoretischen Grundlagen dieser Arbeit untergliedern sich in: Theorie viskoelastischer Wellen (Kapitel 2.1), Bildentstehung in der Sonografie (Kapitel 2.2) und medizinische Grundlagen (Kapitel 2.3). Die Theorie viskoelastischer Wellen stellt die physikalischen Grundlagen für das Verständnis von der Wellenausbreitung und der Bildentstehung in der Sonografie. In „Bildentstehung in der Sonografie“ wird mit Hilfe der Interaktionen von Schallwellen mit dem menschlichem Gewebe die Bildentstehung erklärt. Im dritten Unterkapitel werden die medizinischen Grundlagen dieser Arbeit, speziell für die Leber und das Herz erläutert.

2.1 Theorie viskoelastischer Wellen

Die Theorie viskoelastischer Wellen ist für das Verständnis von Scherwellen und Kompressionswellen im menschlichen Gewebe fundamental. Zur Bestimmung der viskoelastischen Gewebekenngrößen werden in dieser Arbeit Scherwellen durch externe Vibration erzeugt. Diese propagieren durch das menschliche Gewebe. Die genaue Scherwellengeschwindigkeit, welche im menschlichen Weichgewebe im einstelligen $\frac{\text{m}}{\text{s}}$ -Bereich liegt und die Frequenzabhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit geben Aufschluss über die Gewebekenngrößen. Die extern angeregte Scherwelle (siehe Kapitel 3.1) sorgt im Gewebe für Verschiebungen im Mikrometerbereich. Um diese beobachten zu können, wird die Sonografie (siehe Kapitel 2.2) verwendet. Sie tastet die Gewebeverschiebung mittels Kompressionswellen ab. Deren Geschwindigkeit beträgt im verwendeten Frequenzbereich vom einigen MHz etwa $1540 \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Die in der Leber angewandte Methode zur Beobachtung der Scherwellenpropagation ist jedoch in kleineren Strukturen, wie im Herzmuskelgewebe, nicht möglich. Grund dafür ist die große Scherwellenlänge von einigen cm welche die Dicke der Herzwand übersteigt. Durch den Zusammenhang zwischen der Scherwellenamplitude mit der elastischen Gewebeeigenschaft, können Gewebeveränderungen detektiert werden. In den folgenden Unterkapiteln erfolgt die Betrachtung der elastischen, viskosen und viskoelastischen

Materialeigenschaften, sowie der Scher- und Kompressionswellen in diesen Materialien. Es werden die Propagationsgeschwindigkeit und die Scherwellenamplitude in Abhängigkeit der Materialeigenschaften hergeleitet. Soweit nicht anders beschrieben, wird in der gesamten Arbeit die Einsteinsche Summenkonvention¹ verwendet.

2.1.1 Elastische Materialien

Kommt es aufgrund einer Krafteinwirkung zu einer Formveränderung eines Materials, wird von elastischen Materialien gesprochen, wenn es nach beenden der Krafteinwirkung wieder in seinen Ursprungszustand zurückkehrt. Das zeitlich-dynamische Verhalten dieser Deformation wird durch die Materialeigenschaften beschrieben. Die wichtigsten Materialkonstanten die in dieser Arbeit behandelt werden, sind die Dichte ρ , der Elastizitätsmodul E , der Schermodul μ und der Kompressionsmodul K .

Die beiden grundlegenden Arten von Materiewellen, welche sich innerhalb eines Materials ausbreiten können, sind Scher- und Kompressionswellen. Bei Scherwellen werden benachbarte Materialschichten, orthogonal zur Ausbreitungsrichtung der Scherwelle gegeneinander verschoben (Abbildung 2.1 vgl. [Bamber et al., 2013, S. 171, Abb. 3a]). Die Bewegungsrichtung des Materials ist dabei orthogonal zur Ausbreitungsrichtung der Welle und es kommt zu keiner Volumenänderung.

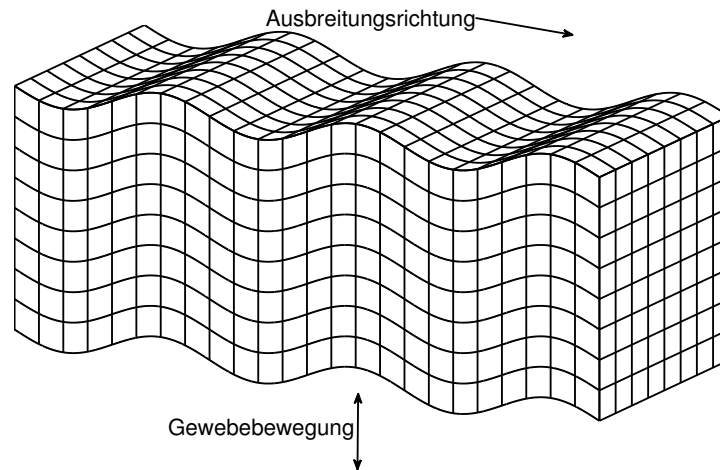


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der Scherwelle. Die Gewebebewegung ist orthogonal zur Wellenausbreitungsrichtung

¹Eine von Albert Einstein eingeführte Konvention in der das Summenzeichen weggelassen wird und stattdessen über doppelt auftretende Indizes summiert wird: $\sum_{k=1}^{k=n} a_{ik} b_{kj} \Rightarrow a_{ik} b_{kj}$.

Im Gegensatz dazu kommt es bei der Kompressionswelle zu einer lokalen Volumenveränderung (Abbildung 2.2 vgl. [Bamber et al., 2013, S. 171, Abb. 2a]). Die Bewegungsrichtung des Materials ist parallel zur Ausbreitungsrichtung der Welle.

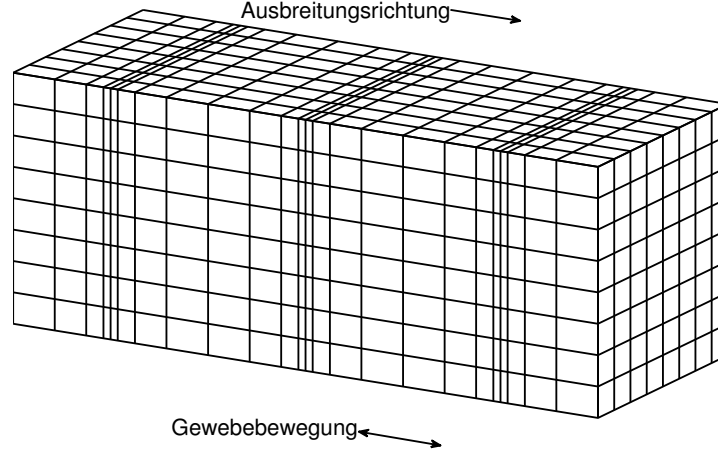


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Kompressionswelle. Die Gewebebewegung ist parallel zur Wellenausbreitungsrichtung und es kommt zu einer lokalen Variation der Dichte.

Spannung

Zur Beschreibung des Materialverhaltens, insbesondere der Eigenschaften von Scher- und Kompressionswelle, wird die Materialverschiebung auf mikroskopischer Ebene betrachtet. Die Entstehung einer Materialdeformation beruht auf dem Einwirken einer externen Kraft F bzw. der Kraftdichte f . Diese kann unter Zuhilfenahme des Gaußschen Integralsatzes² in den Spannungstensor σ_{ij} überführt werden [Landau und Lifshitz, 1998, S. 4 f.]:

$$F_i = \int_V f_i \, dV \quad (2.1)$$

$$= \int_V \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial r_j} \, dV \quad (2.2)$$

$$= \int_S \sigma_{ij} \, dS_j . \quad (2.3)$$

²Das Integral über das Volumen V ist gleich dem Integral der Normalenkomponente über die Oberfläche S : $\int_V \frac{\partial A_{ij}}{\partial r_j} \, dV = \int_S A_{ij} \, dS_j$.

Daraus folgt die Beziehung zwischen der Kraftdichte und dem Spannungstensor

$$f_i = \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial r_j} . \quad (2.4)$$

Mit Verwendung der Momente M_{ij} , können die Symmetrieeigenschaften des Spannungstensors bestimmt werden:

$$M_{ij} = \int_V (f_i r_j - f_j r_i) dV \quad (2.5)$$

$$= \int_V \left(\frac{\partial \sigma_{ik}}{\partial r_k} r_j - \frac{\partial \sigma_{jk}}{\partial r_k} r_i \right) dV \quad (2.6)$$

$$= \int_V \frac{\partial (\sigma_{ik} r_j - \sigma_{jk} r_i)}{\partial r_k} dV - \int_V \left(\sigma_{ik} \frac{\partial r_j}{\partial r_k} - \sigma_{jk} \frac{\partial r_i}{\partial r_k} \right) dV \quad (2.7)$$

$$= \underbrace{\int_S (\sigma_{ik} r_j - \sigma_{jk} r_i) dS_k}_{M_{\text{rot},ij}} + \underbrace{\int_V (-\sigma_{ij} + \sigma_{ji}) dV}_{M_{\text{trans},ij}} \quad (2.8)$$

$$= M_{\text{rot},ij} + M_{\text{trans},ij} , \quad (2.9)$$

Aus der Forderung nach einer translationsfreien Krafteinwirkung folgt, dass der Spannungstensor symmetrisch ist ($\sigma_{ij} = \sigma_{ji}$). Zudem kann eine Unterteilung in Dehnungs- und Scherkomponenten erfolgen:

$$\sigma_{ij} = \begin{cases} i = j, & \text{Dehnungskomponenten} \\ i \neq j, & \text{Scherkomponenten} \end{cases} . \quad (2.10)$$

Deformation

Die an dem Material anliegende Spannung führt zu einer ortsabhängigen Verschiebung der Materialpunkte und somit zu einer Deformation. Die Verschiebung der Punkte P und Q nach P' und Q' wird dabei durch den Verschiebungsvektor \vec{u} beschrieben (Abbildung 2.3 vgl. [Tschoegel, 1989, S. 10, Abb. 1.3-1]).

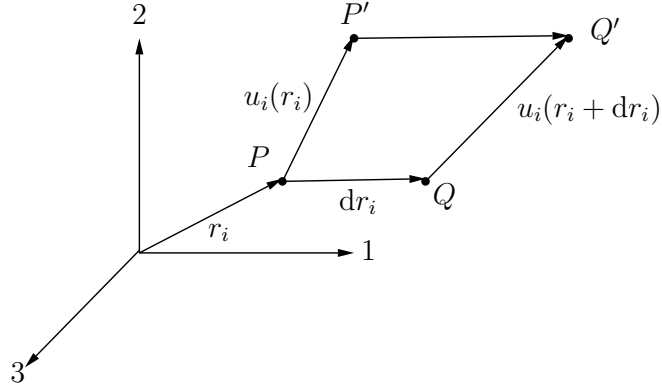


Abbildung 2.3: Der Punkt P befindet sich am Ort \vec{r} und Q am infinitesimal benachbarten Ort $\vec{r} + d\vec{r}$. Durch den ortsabhängigen Verschiebungsvektor $\vec{u}(\vec{r})$ werden sie entsprechend nach P' und Q' verschoben.

Der Abstandsvektor beider Punkte $d\vec{r}$ hat sich dabei verändert:

$$\overline{QQ'}_i = u_i(r_i + dr_i) \quad (2.11)$$

$$\approx u_i(r_i) + \frac{\partial u_i(r_i)}{\partial r_j} dr_j \quad (2.12)$$

$$\approx u_i(r_i) + \epsilon_{ij} dr_j + \chi_{ij} dr_j . \quad (2.13)$$

Die Taylorreihe von $u_i(r_i + dr_i)$ nach dr_i wird nach dem ersten Glied abgebrochen. Die translatorische Verschiebung beider Punkte ist $u_i(r_i)$. Die partielle Ableitung $\frac{\partial u_i}{\partial r_j}$ kann in den Deformationsanteil ϵ_{ij} und den Rotationsanteil χ_{ij} zerlegt werden:

$$\epsilon_{ij} := \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial r_j} + \frac{\partial u_j}{\partial r_i} \right) \quad (2.14)$$

$$\chi_{ij} := \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial r_j} - \frac{\partial u_j}{\partial r_i} \right) . \quad (2.15)$$

Definitionsgemäß ist ϵ_{ij} symmetrisch ($\epsilon_{ij} = \epsilon_{ji}$) und χ_{ij} ist antisymmetrisch ($\chi_{ij} = -\chi_{ji}$). Der Deformationstensor kann wie der Spannungstensor in Dehnungs- und Scherkomponenten zerlegt werden:

$$\epsilon_{ij} = \begin{cases} i = j, & \text{Dehnungskomponenten} \\ i \neq j, & \text{Scherkomponenten} \end{cases} . \quad (2.16)$$

Durch seine Symmetrie ($\epsilon_{ij} = \epsilon_{ji}$) hat der Deformationstensor je drei unabhängige Dehnungs- und Scherkomponenten [Müller, 1994, S. 9 ff.].

Spannung-Deformations-Beziehung

Um bei der Verwendung von Scher- und Kompressionswellen im menschlichen Gewebe eine Gewebeschädigung auszuschließen, muss die Gewebeverschiebung sehr klein sein. Unter dieser Voraussetzung besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Spannung und der Deformation. Dieser wird durch das Hookesche Gesetz beschrieben:

$$\sigma_{ij} = c_{ijkl} \epsilon_{kl} . \quad (2.17)$$

Der Elastizitätstensor c_{ijkl} hat a priori 81 unabhängige Komponenten. Da ϵ_{ij} und σ_{ij} symmetrisch sind, reduziert sich die Zahl der unabhängigen Komponenten auf 36 ($c_{ijkl} = c_{jikl} = c_{ijlk}$). Die freie Energie der Deformation

$$W = \int \sigma_{ij} d\epsilon_{ij} \quad (2.18)$$

ist im abgeschlossenen System eine Zustandsgröße, wodurch sich die Zahl der unabhängigen Komponenten auf 21 ($c_{ijkl} = c_{klij}$) reduziert [Tschoegel, 1989, S. 14 ff.]. Für isotrope Materialien verbleiben nur noch zwei Parameter: die Lamé-Parameter λ und μ . Dabei gilt $\mu > 0$. Die Spannung-Deformations-Beziehung lautet nun [Tschoegel, 1989, S. 21 ff.]:

$$\sigma_{ij} = \lambda \theta \delta_{ij} + 2 \mu \epsilon_{ij} \quad (2.19)$$

$$\theta = \epsilon_{11} + \epsilon_{22} + \epsilon_{33} . \quad (2.20)$$

Dabei ist δ_{ij} das Kronecker-Symbol und θ die kubische Dilatation. θ gibt die relative Volumenänderung $\frac{dV}{V}$ an.

$$\frac{dV}{V} = \frac{1}{V} \int_S u_i dS_i \quad (2.21)$$

$$= \frac{1}{V} \int_V \frac{\partial u_i}{\partial r_i} dV \quad (2.22)$$

$$\stackrel{V \rightarrow 0}{\equiv} \theta \quad (2.23)$$

Speziell gilt [Müller, 1994, S. 15 ff.]:

$$\theta = \begin{cases} > 0, & \text{Volumenvergrößerung} \\ < 0, & \text{Volumenverkleinerung} \end{cases}. \quad (2.24)$$

Der Schermodul ist identisch mit dem zweiten Lamé-Parameter μ . Weitere Größen können aus den Lamé-Parametern wie folgt berechnet werden [Müller, 1994, S. 30]:
Der Elastizitätsmodul

$$E = \frac{\mu (3\lambda + 2\mu)}{\lambda + \mu} \quad (2.25)$$

Der Kompressionsmodul

$$K = \lambda + \frac{2}{3}\mu \quad (2.26)$$

Der Kompressionsmodul ist bei isotropen Druck p über

$$p = -K \theta \quad (2.27)$$

definiert [Tschoegel, 1989, S. 25]. Sollen nur die Scher- und Elastizitätseigenschaften betrachtet werden, kann für das menschliche Weichgewebe Inkompressibilität ($\theta = 0$, $K \rightarrow \infty$) angenommen werden. Die Spannungs-Dehnungs-Beziehung vereinfacht sich damit zu [Tschoegel, 1989, S. 28]

$$\sigma_{ij} = 2\mu \epsilon_{ij} + p. \quad (2.28)$$

Die Gleichung (2.28) stellt die Spannungs-Deformations-Beziehung für ein ideales elastische Material dar. Sie wird später mit der äquivalenten Beziehung für viskose Materialien zu einem viskoelastischem Modell verbunden. Der isotrope externe Druck p in Gleichung (2.28) hat keine Auswirkung auf die Scherwellengeschwindigkeit und wird im Folgendem vernachlässigt.

2.1.2 Viskose Materialien

Bei der Betrachtung von Materiewellen im menschlichen Körper spielen, neben den elastischen Gewebeeigenschaften, die viskosen eine wichtige Rolle. Zu ihnen zählen Materialien wie Luft, Wasser und Blut. Viskose Materialien weisen eine Dispersion, also eine Frequenzabhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit auf. Dies muss bei der Auswahl der Vibrationsfrequenz der Scherwellen (siehe Kapitel 3.1.1) und bei dem

Vergleich der Scherwellengeschwindigkeiten aus verschiedenen Frequenzbereichen (siehe Kapitel 3.4) beachtet werden. Durch das Fehlen einer festen Struktur bei viskosen Materialien kommt es bei einer Krafteinwirkung zu einem Fließvorgang \dot{u} . Nach dem Beenden der Krafteinwirkung erreicht das Material den Ausgangszustand nicht mehr. Der sich aus dem Fließvorgang ergebende Schergeschwindigkeitstensor [Lai et al., 1996, S. 355 ff.]

$$\dot{\epsilon}_{ij} := \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \dot{u}_i}{\partial r_j} + \frac{\partial \dot{u}_j}{\partial r_i} \right) \quad (2.29)$$

kann als Deformationsgeschwindigkeit interpretiert werden. Kommt es zu kleinen Flussgeschwindigkeiten, sind diese näherungsweise laminar und das Material wird als Newtonsche Flüssigkeit angesehen. Dadurch ergibt sich, ähnlich zum Hookeschen Festkörper, ein linearer Zusammenhang zwischen der einwirkenden Spannung und der resultierenden Schergeschwindigkeit [Tschoegel, 1989, S. 3]. Analog zur Herleitung der Spannung-Deformations-Beziehung erfolgt die Spannungs-Schergeschwindigkeits-Beziehung für die isotrope Newtonsche Flüssigkeit:

$$\sigma_{ij} = (K \theta + \zeta \dot{\theta}) \delta_{ij} + 2 \eta \dot{\epsilon}_{ij} . \quad (2.30)$$

Der Term $K \theta \delta_{ij}$ wurde separat ergänzt, um die Kompression zu beschränken [Lai et al., 1996, S. 358]. Die Lamé-Parameter sind dabei entsprechend ζ und η . Hierbei ist zu beachten, dass die Lamé-Parameter in erster Instanz zwei beliebige Parameter als Lösung der Tensorgleichung vierter Stufe sind. Sie sind somit mathematisch identisch mit den Lamé-Parametern λ und μ , unterscheiden sich physikalisch jedoch je nach Kontext. Die Dilatationsgeschwindigkeit ist

$$\dot{\theta} = \dot{\epsilon}_{11} + \dot{\epsilon}_{22} + \dot{\epsilon}_{33} . \quad (2.31)$$

Die dynamische Viskosität η , im Folgenden nur noch als Viskosität bezeichnet, ist das Pendant zum Schermodul μ der elastischen Materialien. Je geringer η ist desto dünnflüssiger ist das Material. Unter der Annahme von Inkompressibilität vereinfacht sich die sich die Spannungs-Schergeschwindigkeits-Beziehung zu

$$\sigma_{ij} = 2 \eta \dot{\epsilon}_{ij} + p . \quad (2.32)$$

Die Gleichung (2.32) stellt die Spannungs-Deformationsgeschwindigkeits-Beziehung für ein ideales viskoses Material dar. Aus ihr und der Beziehung für elastische Materialien ergeben sich die viskoelastischen Modelle. Wie in Gleichung (2.28) gilt auch bei Gleichung (2.32) dass der externe äußere Druck p keinen Einfluss auf die Scherwellengeschwindigkeit hat und daher in der weiteren Betrachtung vernachlässigt wird.

2.1.3 Viskoelastische Modelle

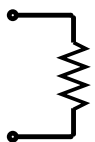
Die Rheologie³ beschäftigt sich mit dem elastischen und viskosen Verhalten von Materialien und hat Modelle hervorgebracht, welche komplexes Materialverhalten beschreiben. Diese rheologischen Modelle werden im Folgenden zur Beschreibung des menschlichen Gewebes verwendet. Für weiche biologische Gewebe reichen die Grenzfälle des rein elastischen Materials und rein viskosen Materials nicht aus. Es ist daher notwendig, diese beiden Materialien zu einem viskoelastischen Modell zu vereinen. Die Eigenschaften der sich ergebenden Modelle hängt von der genauen Art und Weise der Kombination der beiden Materialien ab. Der Zusammenhang zwischen der einwirkenden Spannung und der daraus resultierenden Deformation erfolgte im inkompressiblen Fall über den zweiten Lamé-Parameter. Dieser wird bei einer zeitharmonischen Anregung durch den komplexen Schermodul G^* repräsentiert und ist definiert über

$$\sigma_{ij} = G^* 2 \epsilon_{ij} . \quad (2.33)$$

Grundmodelle

Im einfachsten Fall werden die beiden Grundmodelle: elastisches Modell und viskoses Modell betrachtet. Aus diesen können alle weiteren Modelle zusammengesetzt werden.

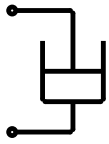
Elastisches Modell Für das elastische Modell, als Feder symbolisiert, folgt nach der Gleichung (2.28) die Relation



$$G_{\text{el}}^* = \mu . \quad (2.34)$$

Der komplexe Schermodul zeigt für das elastische Modell keine Frequenzabhängigkeit.

³Wissenschaft von der Verformung und dem Fließverhalten von Materialien



Viskoses Modell Das viskose Modell ist als Dämpfer symbolisiert. Im Spezialfall einer harmonischen Anregung mit der Kreisfrequenz ω und der Amplitude ϵ_0 , wie sie auch im späteren Versuchsaufbau verwendet wird, gilt [Carcione, 2007, S. 69]

$$\epsilon_{ij} = \epsilon_{0,ij} e^{i\omega t} \quad (2.35)$$

$$\dot{\epsilon}_{ij} = i\omega \epsilon_{ij} . \quad (2.36)$$

Diese Relation kann nun in die Spannungs-Schergeschwindigkeits-Beziehung (2.32) eingesetzt werden:

$$\sigma_{ij} = 2\eta i\omega \epsilon_{ij} . \quad (2.37)$$

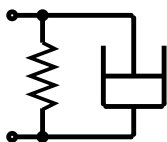
Für den komplexen Schermodul folgt nach Definition in Gleichung (2.33)

$$G_{\text{vis}}^* = i\omega \eta . \quad (2.38)$$

Das viskose Grundelement zeigt somit eine lineare Frequenzabhängigkeit des komplexen Schermoduls.

Kombinierte Modelle

Um nun ein viskoelastisches Material zu beschreiben, können die Grundmodelle, ähnlich elektrischen Schaltkreisen, in Reihe und parallel angeordnet werden. Im Fall einer Parallelschaltung ist die Gesamtdeformation gleich den Teildeformationen und die Gesamtspannung entspricht der Summe der Teilspannungen. Bei einer Reihenschaltung ist die Gesamtspannung gleich den Teilspannungen und die Gesamtdeformation entspricht der Summe der Teildeformationen. Aus diesen Relationen kann für eine beliebige Anordnung der komplexe Schermodul berechnet werden [Carcione, 2007, S. 68 ff.]. Dies soll hier nur für zweiparametrische Modelle erfolgen.



Kelvin-Voigt Modell Das Kelvin-Voigt Modell (K-V Modell) kann mit einer Parallelschaltung aus elastischem und viskosem Grundelement beschrieben werden. Es entspricht einem viskoelastischen Festkörper und beschreibt damit das Verhalten eines gedämpften harmonischen Oszillators. Die Gesamtspannung ergibt sich durch Summation

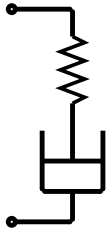
der einzelnen Teilspannungen σ_{ij} [Carcione, 2007, S. 71 f.].

$$\sigma_{ij} = \sigma_{\text{el},ij} + \sigma_{\text{vis},ij} \quad (2.39)$$

$$= (G_{\text{el}}^* + G_{\text{vis}}^*) 2 \epsilon_{ij} \quad (2.40)$$

Für G^* folgt

$$G_{\text{KV}}^* = \mu + i \omega \eta . \quad (2.41)$$



Maxwell Modell Das Maxwell Modell (M Modell) wird durch eine Reihenschaltung aus elastischem und viskosem Anteil repräsentiert. Es entspricht einer viskoelastischen Flüssigkeit. Die Gesamtdeformation ist die Summation der einzelnen Teildeformationen ϵ_{ij} [Carcione, 2007, S. 68 f.].

$$\epsilon_{ij} = \epsilon_{\text{el},ij} + \epsilon_{\text{vis},ij} \quad (2.42)$$

$$= \left(\frac{1}{G_{\text{el}}^*} + \frac{1}{G_{\text{vis}}^*} \right) \frac{\sigma_{ij}}{2} . \quad (2.43)$$

Für G^* folgt

$$G_{\text{M}}^* = \frac{i \omega \eta \mu}{i \omega \eta + \mu} = \frac{(\omega \eta)^2 \mu + i \omega \eta \mu^2}{\mu^2 + (\omega \eta)^2} . \quad (2.44)$$

2.1.4 Wellen im viskoelastischen Medium

Die Eigenschaften der Materiewellen sind eng mit den physikalischen Materialeigenschaften verbunden. Speziell der Schermodul und der Kompressionsmodul bestimmen dabei die Scherwellen- bzw. Kompressionswellengeschwindigkeit. Somit kann durch Messen der Wellengeschwindigkeit eine Materialcharakterisierung vorgenommen werden. Grundlage für diese Verknüpfung ist die Navier-Gleichung. Die Beziehung zwischen Scherwellengeschwindigkeit und Schermodul wird im im Kapitel 3.4 zur Quantifizierung der Leber verwendet. Der Kompressionsmodul bestimmt dagegen die Geschwindigkeit der Ultraschallwellen (siehe Kapitel 2.2) welche zum Abtasten der Scherwellen verwendet werden.

Navier-Gleichung

Die Navier-Gleichung verbindet das zeitliche und räumlichen Verhalten in einem Material. Dieses Verhalten wird im zeitharmonischen, viskoelastischen Fall durch

die zwei Lamé-Parameter F^* und G^* des Materials und dem externen Druck p beschrieben (siehe Gleichung (2.19)). Die Frequenzabhängigkeit von F^* und G^* hängt dabei vom jeweiligen Material bzw. viskoelastischem Modell ab. Das verallgemeinerte Spannungs-Deformationsgesetz lautet

$$\sigma_{ij} = -p \delta_{ij} + F^* \theta \delta_{ij} + 2 G^* \epsilon_{ij} . \quad (2.45)$$

Die Kombination der Kraftdichten-Spannungstensor-Beziehung (2.4) mit dem Newtonschen Kraftgesetz

$$f_i = \rho \ddot{u}_i , \quad (2.46)$$

wobei ρ die Dichte ist, führt zum Kraftgesetz für die Spannung [Müller, 1994, S. 21 ff.]:

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial r_j} = \rho \ddot{u}_i . \quad (2.47)$$

Durch das Boltzmannsche Superpositionsprinzip werden die Spannungen und Deformationen als Summe ihrer Teilspannungen und -deformationen angesehen. Daher kann die Gleichung (2.45) in das Kraftgesetz für die Spannung eingesetzt werden:

$$\rho \ddot{u}_i = \frac{\partial}{\partial r_j} (-p \delta_{ij} + F^* \theta \delta_{ij} + 2 G^* \epsilon_{ij}) \quad (2.48)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial r_i} p + F^* \frac{\partial}{\partial r_i} \theta + G^* \frac{\partial}{\partial r_j} 2 \epsilon_{ij} \quad (2.49)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial r_i} p + F^* \frac{\partial^2 u_i}{\partial r_j \partial r_i} + G^* \frac{\partial}{\partial r_j} \left(\frac{\partial u_i}{\partial r_j} + \frac{\partial u_j}{\partial r_i} \right) \quad (2.50)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial r_i} p + (F^* + G^*) \frac{\partial^2 u_i}{\partial r_j \partial r_i} + G^* \frac{\partial^2 u_i}{\partial r_j^2} \quad (2.51)$$

Es ergibt sich die zeitharmonische Navier-Gleichung in Komponentenschreibweise. In vektorieller Form lautet sie [Müller, 1994, S. 31]

$$\rho \ddot{\vec{u}} = -\text{grad } p + (F^* + 2 G^*) \text{grad div } \vec{u} - G^* \text{rot rot } \vec{u} . \quad (2.52)$$

Für den Fall eines rein elastischen Materials kann die allgemeine Navier-Gleichung abgeleitet werden [Lai et al., 1996, S. 236]:

$$\rho \ddot{\vec{u}} = -\text{grad } p + (\lambda + 2 \mu) \text{grad div } \vec{u} - \mu \text{rot rot } \vec{u} . \quad (2.53)$$

Durch die Annahme einer reinen Flüssigkeit ergibt sich die allgemeine Navier-Stokes-Gleichung [Lai et al., 1996, S. 355 ff.]:

$$\rho \ddot{\vec{u}} = \rho \left(\frac{\partial \dot{\vec{u}}}{\partial t} + \dot{\vec{u}} \cdot \text{grad } \dot{\vec{u}} \right) = -\text{grad } p + (\zeta + 2\eta) \text{grad div } \dot{\vec{u}} - \eta \text{rot rot } \dot{\vec{u}} . \quad (2.54)$$

Durch einen Fließvorgang des Materials ist bei der Navier-Stokes-Gleichung die zweite totale Zeitableitung $\ddot{\vec{u}}$ nicht identisch mit der partiellen Zeitableitung der Geschwindigkeit $\frac{\partial \dot{\vec{u}}}{\partial t}$ [Lai et al., 1996, S. 360].

Kompressions- und Scherwellengeschwindigkeit

Zur Bestimmung der Wellengeschwindigkeiten wird die zeitharmonische Navier-Gleichung, unter Vernachlässigung des externen Druckes p , mit einer externen Kraft-dichte \vec{f} kombiniert:

$$\rho \ddot{\vec{u}} = \vec{f} + (F^* + 2G^*) \text{grad div } \vec{u} - G^* \text{rot rot } \vec{u} . \quad (2.55)$$

Die Vektorfelder \vec{u} und \vec{f} aus Gleichung (2.55) können für die weitere Verwendung in Form von einem Skalar- und Vektorfeld ausgedrückt werden, den sogenannten Helmholtz Potentialfeldern:

$$\vec{u} = \text{grad } \Phi_u + \text{rot } \vec{\Psi}_u \quad \text{mit} \quad \text{div } \vec{\Psi}_u = 0 \quad (2.56)$$

$$\vec{f} = \text{grad } \Phi_f + \text{rot } \vec{\Psi}_f \quad \text{mit} \quad \text{div } \vec{\Psi}_f = 0 . \quad (2.57)$$

Werden nun diese Helmholtz Felder in Gleichung (2.55) eingesetzt ergibt sich

$$\rho (\text{grad } \ddot{\Phi}_u + \text{rot } \ddot{\vec{\Psi}}_u) = \text{grad } \Phi_f + \text{rot } \vec{\Psi}_f + (F^* + 2G^*) \text{grad } \Delta \Phi_u + G^* \text{rot } \Delta \vec{\Psi}_u . \quad (2.58)$$

Durch Anwenden der Rotation bzw. der Divergenz, kann die Gleichung (2.58) in zwei entkoppelte Gleichungen zerlegt werden:

$$\ddot{\Phi}_u - \frac{F^* + 2G^*}{\rho} \Delta \Phi_u = \frac{1}{\rho} \Phi_f \quad (2.59)$$

$$\ddot{\vec{\Psi}}_u - \frac{G^*}{\rho} \Delta \vec{\Psi}_u = \frac{1}{\rho} \vec{\Psi}_f . \quad (2.60)$$

Diese beiden Gleichungen entsprechen in ihrer Form der inhomogenen Wellengleichung mit einer komplexen Wellengeschwindigkeit c^* . Der Anteil von \vec{u} welcher aus $\text{grad } \Phi_u$

entsteht zeigt, dass es sich bei Φ_u um das Potentialfeld der Kompressionswelle handelt. Aus der gleichen Überlegung ist $\vec{\Psi}_u$ das Potentialfeld der Scherwelle. Die Wellengeschwindigkeiten sind damit

$$c_{\parallel}^* = \sqrt{\frac{F^* + 2G^*}{\rho}} \quad (2.61)$$

$$c_{\perp}^* = \sqrt{\frac{G^*}{\rho}} \quad (2.62)$$

entsprechend für die Kompressionswelle und die Scherwelle [Aki und Richards, 2002, S. 67 f.].

Um aus der komplexen Wellengeschwindigkeit die tatsächlich messbare zu berechnen, wird die bekannte Beziehung $k^* = \frac{\omega}{c^*}$ verwendet. Der komplexe Wellenvektor ist dabei $k^* = k' + i k''$ mit $k' = \frac{\omega}{c}$. Für die zu bestimmende Wellengeschwindigkeit c folgt [Carcione, 2007, S. 100 ff.]:

$$\frac{\omega}{c} = k' = \operatorname{Re}\{k^*\} = \omega \operatorname{Re}\left\{\frac{1}{c^*}\right\} \quad (2.63)$$

$$\frac{1}{c} = \operatorname{Re}\left\{\frac{1}{c^*}\right\}. \quad (2.64)$$

Durch jeweiliges Einsetzen der Gleichungen (2.61) bzw. (2.62) in die Gleichung (2.64) entstehen die Relationen zwischen den zu bestimmenden Wellengeschwindigkeiten und den Lamé-Parametern.

$$c_{\parallel} = \frac{1}{\operatorname{Re}\left\{\sqrt{\frac{\rho}{F^* + 2G^*}}\right\}} \quad (2.65)$$

$$c_{\perp} = \frac{1}{\operatorname{Re}\left\{\sqrt{\frac{\rho}{G^*}}\right\}} \quad (2.66)$$

Die Kompressionswellen-Geschwindigkeit hängt von der Dichte ρ sowie von F^* und G^* ab. Bei nahezu inkompressiblen Medien wird die Kompressionswellengeschwindigkeit vom Kompressionsmodul dominiert: $F^* + 2G^* \approx K$. Typische Werte im menschlichen Weichgewebe sind $\rho = 1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ und $K = 2,4 \text{ GPa}$ wodurch sich bei einer Frequenz im MHz-Bereich eine Kompressionswellengeschwindigkeit von etwa $1540 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ ergibt. Die Scherwellengeschwindigkeit ist kleiner als die Kompressionswellengeschwindigkeit und hängt nur von der Dichte ρ und dem komplexen Schermodul G^* ab. Typische Werte im Weichgewebe bei Frequenzen im Hz-Bereich sind $\mu = 4 \text{ kPa}$, $\eta = 10 \text{ Pa s}$

und Scherwellengeschwindigkeiten von etwa $2 \frac{\text{m}}{\text{s}}$.

Punktquelle

Bei der Analyse der Scherwellenausbreitung im menschlichen Körper und bei der Erzeugung von Kompressionswellenfeldern in der Sonografie ist die genauere Betrachtung der Punktquelle hilfreich. Diese Punktquelle soll durch die Kraftdichte $\vec{f}(\vec{r}, t) = \vec{e}_f f(t) \delta(\vec{r})$ beschrieben werden. Es wird von der inhomogenen Wellengleichung der Form

$$\ddot{\vec{u}} - c^2 \Delta \vec{u} = \vec{f}(\vec{r}, t) \quad (2.67)$$

ausgegangen. Der Lösungsansatz ist die bekannte Greensche Funktion

$$g(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi c^2} \frac{\delta(t - \frac{r}{c})}{r} . \quad (2.68)$$

Für die gegebene Kraftdichte ergibt sich das Auslenkungsfeld \vec{u} durch die Faltung mit der Greenschen Funktion:

$$\vec{u}(\vec{r}, t) = g(\vec{r}, t) * \vec{f}(\vec{r}, t) \quad (2.69)$$

$$= \frac{1}{4\pi c^2} \vec{e}_f \frac{f(t - \frac{r}{c})}{r} . \quad (2.70)$$

Die in Gleichung (2.57) eingeführte Zerlegung der Kraftdichte kann, durch die Einführung eines zusätzlichen Feldes $\vec{\Xi}$ noch vereinfacht werden:

$$\vec{f} = \text{grad } \Phi_f + \text{rot } \vec{\Psi}_f \quad (2.71)$$

$$= \text{grad } (\text{div } \vec{\Xi}_f) + \text{rot } (-\text{rot } \vec{\Xi}_f) \quad (2.72)$$

$$= \Delta \vec{\Xi}_f \quad (2.73)$$

Durch diese Erweiterung ist zu sehen, dass Gleichung (2.73) der Spezialfall der Gleichung (2.67) für $\ddot{\vec{u}} = 0$ ist und Poisson Gleichung genannt wird. Die Lösung der Poisson Gleichung ergibt sich aus dem Vergleich von Gleichung (2.67) und (2.70) zu

$$\vec{\Xi}_f(\vec{r}, t) = -f(t) g(\vec{r}, 0) * \vec{e}_f \delta(\vec{r}) \quad (2.74)$$

$$= -\frac{1}{4\pi} \vec{e}_f \frac{f(t)}{r} . \quad (2.75)$$

Die Helmholtzfelder für die Kraft ergeben sich über die Definition aus Gleichung (2.72) zu:

$$\Phi_f = \operatorname{div} \vec{\Xi}_f \quad (2.76)$$

$$= \frac{f(t)}{4\pi r^2} \vec{e}_f \cdot \vec{e}_r \quad (2.77)$$

$$\vec{\Psi}_f = -\operatorname{rot} \vec{\Xi}_f \quad (2.78)$$

$$= -\frac{f(t)}{4\pi r^2} \vec{e}_f \times \vec{e}_r . \quad (2.79)$$

Die nun berechneten Helmholtzfelder für die Kraftdichte können über Gleichungen (2.59) und (2.60) mit den Helmholtzfelder des Verschiebungsfeldes verbunden werden:

$$\ddot{\Phi}_u - c_{\parallel}^2 \Delta \Phi_u = \frac{1}{\rho} \frac{f(t)}{4\pi r^2} \vec{e}_f \cdot \vec{e}_r \quad (2.80)$$

$$\ddot{\vec{\Psi}}_u - c_{\perp}^2 \Delta \vec{\Psi}_u = -\frac{1}{\rho} \frac{f(t)}{4\pi r^2} \vec{e}_f \times \vec{e}_r . \quad (2.81)$$

Die Lösungen für Φ_u und $\vec{\Psi}_u$ folgen wieder über die Faltung mit der Greenschen Funktion:

$$\Phi_u = g(\vec{r}, t) * \frac{1}{\rho} \Phi_f \quad (2.82)$$

$$= g(\vec{r}, t) * \frac{f(t)}{4\pi \rho r^2} \vec{e}_f \cdot \vec{e}_r \quad (2.83)$$

$$= \frac{1}{4\pi \rho r^2} \vec{e}_f \cdot \vec{e}_r \int_0^{\frac{r}{c_{\parallel}}} \tau f(t - \tau) d\tau \quad (2.84)$$

$$\vec{\Psi}_u = g(\vec{r}, t) * \frac{1}{\rho} \vec{\Psi}_f \quad (2.85)$$

$$= -g(\vec{r}, t) * \frac{f(t)}{4\pi \rho r^2} \vec{e}_f \times \vec{e}_r \quad (2.86)$$

$$= -\frac{1}{4\pi \rho r^2} \vec{e}_f \times \vec{e}_r \int_0^{\frac{r}{c_{\perp}}} \tau f(t - \tau) d\tau . \quad (2.87)$$

Über die Definition aus Gleichung (2.56) kann nun aus den Helmholtzfeldern das Auslenkungsfeld berechnet werden:

$$\vec{u} = \text{grad } \Phi_u + \text{rot } \vec{\Psi}_u \quad (2.88)$$

$$\begin{aligned} &= \underbrace{-\frac{1}{4\pi\rho r^3} [3 (\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r - \vec{e}_f] \int_0^{\frac{r}{c_{\parallel}}} \tau f(t - \tau) d\tau}_{\text{Kompressions-Nahfeld}} \\ &\quad + \underbrace{\frac{1}{4\pi\rho r c_{\parallel}^2} (\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r f\left(t - \frac{r}{c_{\parallel}}\right)}_{\text{Kompressions-Fernfeld}} \\ &\quad + \underbrace{\frac{1}{4\pi\rho r^3} [3 (\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r - \vec{e}_f] \int_0^{\frac{r}{c_{\perp}}} \tau f(t - \tau) d\tau}_{\text{Scher-Nahfeld}} \\ &\quad - \underbrace{\frac{1}{4\pi\rho r c_{\perp}^2} [(\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r - \vec{e}_f] f\left(t - \frac{r}{c_{\perp}}\right)}_{\text{Scher-Fernfeld}}. \end{aligned} \quad (2.89)$$

Für den Spezialfall einer zeitharmonischen Anregung der Form $f(t) = A \sin(\omega t)$ kann das Integral zu

$$\int_0^{\frac{r}{c}} \tau f(t - \tau) d\tau = \frac{A}{\omega^2} [\sin(\omega t - k r) - \sin(\omega t) + k r \cos(\omega t - k r)] \quad (2.90)$$

bestimmt werden. Als Ergebnis für die zeitharmonische Punktquelle ergibt sich folgender Ausdruck:

$$\begin{aligned} \vec{u} = & -\frac{A}{4\pi\rho\omega^2} [3 (\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r - \vec{e}_f] \left[\frac{\sin(\omega t - k_{\parallel} r) - \sin(\omega t)}{r^3} + \frac{k_{\parallel} \cos(\omega t - k_{\parallel} r)}{r^2} \right] \\ & + \frac{A}{4\pi\rho c_{\parallel}^2} (\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r \frac{\sin(\omega t - k_{\parallel} r)}{r} \\ & + \frac{A}{4\pi\rho\omega^2} [3 (\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r - \vec{e}_f] \left[\frac{\sin(\omega t - k_{\perp} r) - \sin(\omega t)}{r^3} + \frac{k_{\perp} \cos(\omega t - k_{\perp} r)}{r^2} \right] \\ & - \frac{A}{4\pi\rho c_{\perp}^2} [(\vec{e}_f \cdot \vec{e}_r) \vec{e}_r - \vec{e}_f] \frac{\sin(\omega t - k_{\perp} r)}{r}. \end{aligned} \quad (2.91)$$

Die Punktquelle unterteilt sich somit in ein Nahfeld, welches mit $\frac{1}{r^3}$ bzw. $\frac{1}{r^2}$ abfällt und dem Fernfeld, welches mit $\frac{1}{r}$ abfällt. Sowohl Fern- als auch Nahfeld lassen sich wieder in Scher- und Kompressionsfeld unterteilen. Zu beachten ist, dass die Richtung der Auslenkungsvektoren bei beiden Nahfelder identisch sind. Für die

spätere Verwendung sind die Fernfelder von besonderem Interesse und können in Kugelkoordinaten (θ ist hier der Winkel zwischen z -Achse und \vec{r}) wie folgt angegeben werden:

$$\vec{u}_{\text{Fern}} = \frac{A}{4\pi\rho r} \left(\vec{e}_r \frac{\cos(\theta)}{c_{\parallel}^2} \sin(\omega t - k_{\parallel} r) - \vec{e}_{\theta} \frac{\sin(\theta)}{c_{\perp}^2} \sin(\omega t - k_{\perp} r) \right) \quad (2.92)$$

Aus Gleichung (2.92) ist ersichtlich, dass die Orientierung von Wellenvektor zum Auslenkungsvektor für das Scher-Fernfeld orthogonal und für das Kompressions-Fernfeld parallel ist. Die Abhängigkeit der Auslenkung ist nicht nur radial, sondern auch winkelabhängig. So zeigt das Kompressions-Fernfeld die stärkste Abstrahlung in Richtung der Punktkraft \vec{e}_f und eine verschwindende Abstrahlung orthogonal dazu hat. Bei dem Scher-Fernfeld ist dies genau umgekehrt [Aki und Richards, 2002, S. 63 ff.]. Diese winkelabhängige Auslenkung und Auslenkungsrichtung ist in Abbildung 2.4 gezeigt.

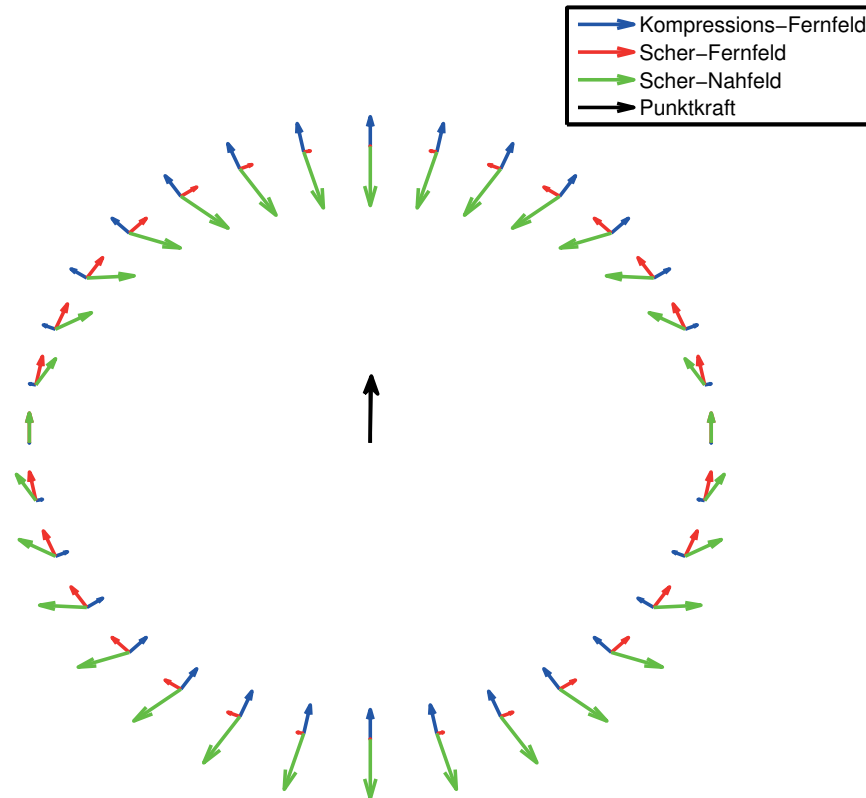


Abbildung 2.4: Dargestellt ist die Winkelabhängigkeit der Richtung und des Betrages der Auslenkung, verursacht durch eine Punktkraft (schwarzer Pfeil). Zu sehen sind die radial verlaufende Auslenkung für das Kompressions-Fernfeld (blaue Pfeile), die tangential verlaufende Auslenkung für das Scher-Fernfeld (rote Pfeile) und die Auslenkung für das Nahfeld (grüne Pfeile).

2.1.5 Scherwellengeschwindigkeiten für verschiedene viskoelastische Modelle

Nach der im Kapitel 2.1.4 festgestellten Beziehung zwischen den Lamé-Parametern und der Wellengeschwindigkeit, kann nun die Scherwellengeschwindigkeit für die verschiedenen viskoelastischen Modelle bestimmt werden. Die sich für die verschiedenen Modelle ergebende Dispersionsrelation der Scherwellengeschwindigkeit erlaubt

bei der späteren Quantifizierung der Scherwellengeschwindigkeit in der Leber (siehe Kapitel 3.4) ein Rückschluss auf die Viskosität und den Schermodul des Gewebes. Durch Separation des komplexen Schermoduls $G^* = G' + i G''$ wird Gleichung (2.62) zu

$$c_{\perp}^* = \sqrt{\frac{G' + i G''}{\rho}} \quad (2.93)$$

$$= \pm \sqrt{\frac{1}{2\rho} \left(G' + \sqrt{G'^2 + G''^2} \right)} \quad (2.94)$$

$$\pm i \sqrt{\frac{1}{2\rho} \left(-G' + \sqrt{G'^2 + G''^2} \right)} \quad (2.95)$$

$$= c'_{\perp} + i c''_{\perp} . \quad (2.96)$$

Für die Scherwellengeschwindigkeit c_{\perp} folgt nach Gleichung (2.64)

$$c_{\perp} = \frac{1}{\operatorname{Re} \left\{ \frac{1}{c'_{\perp} + i c''_{\perp}} \right\}} \quad (2.97)$$

$$= \frac{1}{\operatorname{Re} \left\{ \frac{c'_{\perp} - i c''_{\perp}}{c'^2_{\perp} + c''^2_{\perp}} \right\}} \quad (2.98)$$

$$= \frac{1}{\frac{c'_{\perp}}{c'^2_{\perp} + c''^2_{\perp}}} \quad (2.99)$$

$$= \frac{c'^2_{\perp} + c''^2_{\perp}}{c'_{\perp}} \quad (2.100)$$

$$= \pm \sqrt{\frac{2 (G'^2 + G''^2)}{\rho (G' + \sqrt{G'^2 + G''^2})}} . \quad (2.101)$$

Negative Geschwindigkeiten sind physikalisch nicht sinnvoll und werden daher nicht berücksichtigt. Unter Verwendung der positiven Form von Gleichung (2.101) können die Scherwellengeschwindigkeiten für die verschiedenen Modelle berechnet werden.

Elastisches Modell Aus den Gleichungen (2.34) und (2.101) ergibt sich die Scherwellengeschwindigkeit für das elastische Modell zu

$$c_{\perp, \text{el}} = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} . \quad (2.102)$$

Für dieses einfachste Modell hängt die Geschwindigkeit nur von dem Schermodul und der Dichte ab und ist unabhängig von der Frequenz.

Viskoses Modell Das Einsetzen der Gleichung (2.38) in (2.101) ergibt die Scherwellengeschwindigkeit für das viskose Modell

$$c_{\perp,\text{vis}} = \sqrt{\frac{2\omega\eta}{\rho}}. \quad (2.103)$$

Im Gegensatz zum elastischen Modell ist hier die Geschwindigkeit proportional zur Wurzel der Frequenz.

Kelvin-Voigt Modell Aus der Gleichung (2.41) und (2.101) folgt für das Kelvin-Voigt Modell (K-V Modell) eine Scherwellengeschwindigkeit von

$$c_{\perp,\text{K-V}} = \sqrt{\frac{2(\mu^2 + (\omega\eta)^2)}{\rho(\mu + \sqrt{\mu^2 + (\omega\eta)^2})}}. \quad (2.104)$$

Das Kelvin-Voigt Modell verhält sich im niederfrequenten Bereich wie das elastische Modell und im hochfrequenten Bereich wie das viskose Modell (siehe Abbildung 2.5).

Maxwell Modell Für das Maxwell Modell folgt aus der Gleichung (2.44) und (2.101) eine Scherwellengeschwindigkeit von

$$c_{\perp,\text{M}} = \sqrt{\frac{2\mu\omega\eta}{\rho(\omega\eta + \sqrt{\mu^2 + (\omega\eta)^2})}} \quad (2.105)$$

$$= \sqrt{\frac{2\mu}{\rho\left(1 + \sqrt{1 + \left(\frac{\mu}{\omega\eta}\right)^2}\right)}}. \quad (2.106)$$

Das Maxwell Modell verhält sich umgekehrt zum K-V Modell: Im niederfrequenten Bereich ähnelt es dem viskosen Modell und im hochfrequenten Bereich dem elastischen Modell.

Zur Verdeutlichung der Frequenzabhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit sind die oben erwähnten Modelle in Abbildung 2.5 gemeinsam dargestellt. Die verwendeten viskoelastischen Parameter sind vergleichbar mit denen im menschlichen Weichgewebe:

$\mu = 1 \text{ kPa}$, $\eta = 10 \text{ Pa s}$, und $\rho = 1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$.

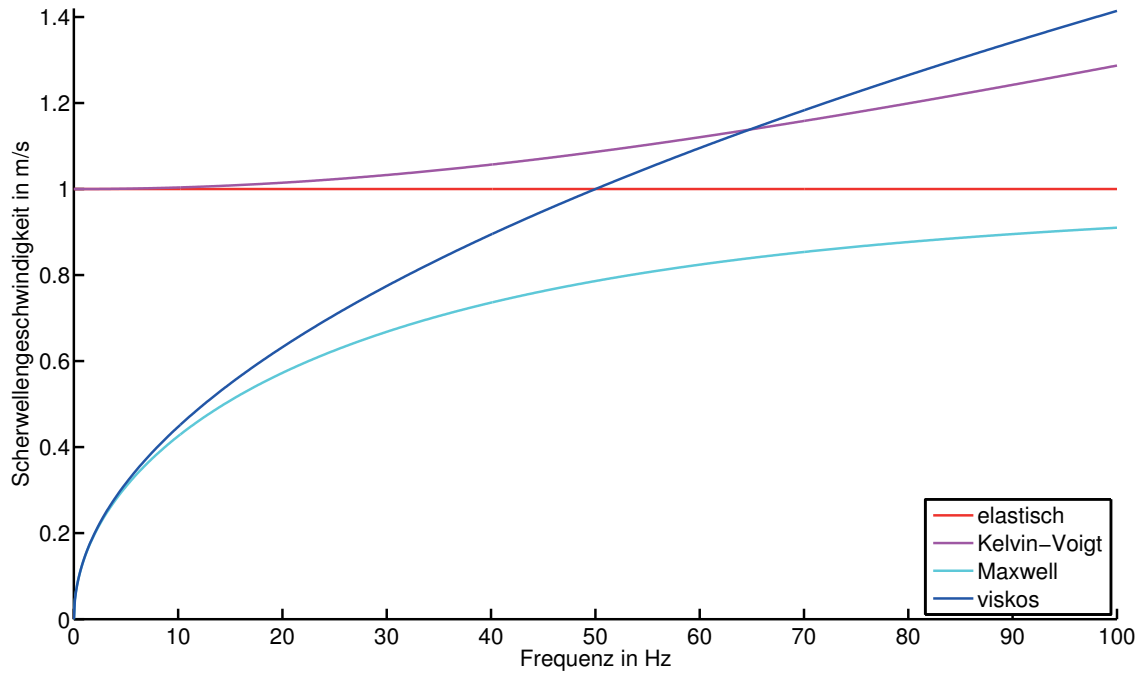


Abbildung 2.5: Die Frequenzabhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit c_{\perp} für verschiedene viskoelastische Modelle. Die Kurven ergeben sich aus den Gleichungen (2.102) für das elastische Modell, (2.103) für das viskose, (2.104) für das Kelvin-Voigt und (2.106) für das Maxwell Modell.

2.1.6 Amplitude der Scherwelle

In den oben dargelegten Rechnungen wurde die Scherwellenamplitude nicht explizit in Verbindung zu den elastischen Gewebeeigenschaften gebracht. Denn die Amplitude in einem zu untersuchenden Gewebebereich ist nicht nur von den lokalen Gewebeeigenschaften abhängig. Die geometrische Verteilung der Scherquellen und die viskoelastischen Eigenschaften des Gewebes zwischen Quellen und zu untersuchenden Gewebe haben ebenfalls einen Einfluss auf die Amplitude der Scherwelle. Die Beziehung zwischen Scherwellenamplitude und Schermodul kommt bei der Herzelastografie (siehe Kapitel 3.5) zum Einsatz.

Stationärer Fall

Bleibt die Quellengeometrie unverändert und befindet sich die Quelle im zu untersuchenden Gewebe, ist auch der Energiefluss zur Messposition konstant. Die elastischen Eigenschaften des zu untersuchenden Gewebes und die Scherwellenamplitude stehen im direkten Bezug zum Schermodul. Als Grundlage zur Berechnung des Energieflusses wird die Energiedichte w betrachtet. Diese setzt sich aus der kinetischen w_{Kin} und potentiellen Energiedichte w_{Pot} zusammen [Hamilton und Blackstock, 1998, S. 266]:

$$w = w_{\text{Kin}} + w_{\text{Pot}} \quad (2.107)$$

$$= \frac{1}{2} \rho \dot{u}_i^2 + \frac{1}{2} \sigma_{ij} \epsilon_{ij} . \quad (2.108)$$

Zur Ermittlung des Energieflusses wird die Zeitableitung der Energiedichte unter Ausnutzung der Symmetrien aus Gleichungen (2.16) und (2.10) und des Kraftgesetzes aus Gleichung (2.47) berechnet [Federov, 1968, S. 119 ff.]:

$$\dot{w} = \dot{w}_{\text{Kin}} + \dot{w}_{\text{Pot}} \quad (2.109)$$

$$= \rho \dot{u}_i \ddot{u}_i + \frac{\partial w_{\text{Pot}}}{\partial \epsilon_{ij}} \dot{\epsilon}_{ij} \quad (2.110)$$

$$= \rho \dot{u}_i \ddot{u}_i + \sigma_{ij} \dot{\epsilon}_{ij} \quad (2.111)$$

$$= \rho \dot{u}_i \ddot{u}_i + \sigma_{ij} \dot{u}_{ij} \quad (2.112)$$

$$= \rho \dot{u}_i \ddot{u}_i + \frac{\partial(\sigma_{ij} \dot{u}_i)}{\partial r_j} - \dot{u}_i \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial r_j} \quad (2.113)$$

$$= \dot{u}_i \left(\rho \ddot{u}_i - \frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial r_j} \right) + \frac{\partial(\sigma_{ij} \dot{u}_i)}{\partial r_j} \quad (2.114)$$

$$= \frac{\partial(\sigma_{ij} \dot{u}_i)}{\partial r_j} . \quad (2.115)$$

Die Zeitableitung der Energiedichte im Volumen V ist über dem Gaußschen Integralsatz mit dem Energiefluss P_j durch die Oberfläche S_j verbunden

$$\int_V \dot{w} dV = - \int_S P_j dS_j \quad (2.116)$$

$$\int_V \frac{\partial(\sigma_{ij} \dot{u}_i)}{\partial r_j} dV = - \int_S P_j dS_j \quad (2.117)$$

$$0 = \int_S (\sigma_{ij} \dot{u}_i - P_j) dS_j \quad (2.118)$$

$$P_j = -\sigma_{ij} \dot{u}_i . \quad (2.119)$$

Für eine Frequenz und eine lokale Betrachtung kann der Einfachheit halber das elastische Modell (Gleichung (2.28)) mit einer ungedämpften, ebenen Scherwelle $u_i = A_i \cos(k_{\perp,j} r_j - \omega t)$ mit $(k_{\perp,i} A_i = 0)$ verwendet werden.

$$P_j = -\sigma_{ij} \dot{u}_i \quad (2.120)$$

$$= -2 \mu \epsilon_{ij} \dot{u}_i \quad (2.121)$$

$$= -\mu \left(\frac{\partial u_i}{\partial r_j} + \frac{\partial u_j}{\partial r_i} \right) \dot{u}_i \quad (2.122)$$

$$= \mu k_{\perp,j} \omega A_i^2 \sin^2(k_{\perp,j} r_j - \omega t) \quad (2.123)$$

$$= \sqrt{\rho \mu} \omega^2 A^2 \sin^2(k_{\perp,j} r_j - \omega t) \frac{k_{\perp,j}}{k_{\perp}} \quad (2.124)$$

Der mittlere Energiefluss ergibt sich aus dem Integral über eine Schwingungsperiode $\frac{\omega}{2\pi}$:

$$\bar{P}_j = \frac{\omega}{2\pi} \int_0^{\frac{2\pi}{\omega}} P_j dt \quad (2.125)$$

$$= \sqrt{\rho \mu} \omega^2 A^2 \frac{\omega}{2\pi} \int_0^{\frac{2\pi}{\omega}} \sin^2(k_{\perp,j} r_j - \omega t) dt \frac{k_{\perp,j}}{k_{\perp}} \quad (2.126)$$

$$= \sqrt{\rho \mu} \omega^2 A^2 \frac{1}{2} \frac{k_{\perp,j}}{k_{\perp}} . \quad (2.127)$$

Bei dem vorausgesetzten zeitlich konstanten mittleren Energiefluss ist die Scherwellenamplitude A im zu untersuchenden Gewebe direkt vom Schermodul μ abhängig:

$$A \propto \frac{1}{\sqrt[4]{\mu}} \quad (2.128)$$

$$\propto \frac{1}{\sqrt{c_{\perp}}} . \quad (2.129)$$

Aus der Gleichung (2.129) ist ersichtlich, dass eine Verhärtung des Gewebes (μ wird größer), wie z. B. bei Muskelanspannung, zu einer Abnahme der Scherwellenamplitude führt. Somit kann über die Messung dieser Amplitudenänderung eine Aussage über die relative Schermoduländerung im zu untersuchenden Gewebe getroffen werden.

Dynamischer Fall

Bei dynamischem Verhalten des Schermoduls gilt die Gleichung (2.129) nur noch in ausgewählten Grenzfällen. Um die Phänomene, die bei sprunghaften Änderung

des Schermoduls auftreten zu verstehen, müssen Reflexionen an räumlichen und zeitlichen Phasenübergängen betrachtet werden.

Die Reflexion der an einem räumlichen Phasenübergang senkrecht einfallenden Welle ist in Abbildung 2.6 gezeigt.

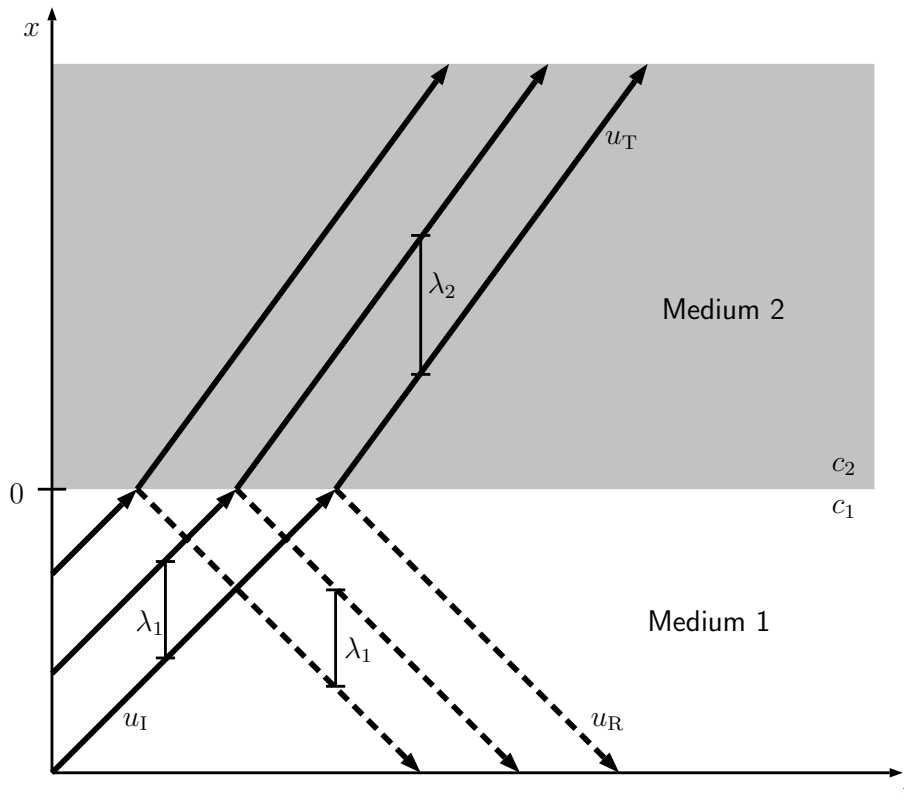


Abbildung 2.6: Dargestellt ist die Reflexion beim Übergang ($x = 0$) vom Medium 1 nach 2. Die einfallende Welle u_I teilt sich dabei in die transmittierte Welle u_T und die reflektierte Welle u_R . Die Kreisfrequenz ω bzw. Periodendauer $T = \frac{2\pi}{\omega}$ bleibt unverändert und es ändert sich die Wellenlänge λ je nach vorliegender Scherwellengeschwindigkeit $c = \frac{\lambda}{T}$.

Die Grenzfläche zwischen Medium 1 und Medium 2 befindet sich bei $x = 0$. Die einfallende Welle u_I teilt sich an der Grenzfläche in die reflektierte Welle u_R und die

transmittierte Welle u_T auf. Der allgemeine Ansatz ist:

$$u_I(x, t) = A_I e^{i(k_1 x - \omega t)} \quad (2.130)$$

$$u_T(x, t) = A_T e^{i(k_2 x - \omega t + \phi_T)} \quad (2.131)$$

$$u_R(x, t) = A_R e^{i(-k_1 x - \omega t + \phi_R)} . \quad (2.132)$$

Aus der Bedingung der Stetigkeit bei $x = 0$ folgt

$$u_I(0, t) = u_T(0, t) \quad (2.133)$$

$$u_I(0, t) + u_R(0, t) = u_T(0, t) \quad (2.134)$$

$$A_I + A_R e^{i\phi_R} = A_T e^{i\phi_T} . \quad (2.135)$$

Die Grenzfläche zwischen den Medien wird als verbunden angenommen. Aus dieser Bedingung folgt, dass die Normalspannung $\sigma = 2 \rho c^2 \frac{\partial u}{\partial x}$ ebenfalls stetig sein muss.

$$\sigma_I(0, t) = \sigma_T(0, t) \quad (2.136)$$

$$2 \rho_1 c_1^2 \left(\frac{\partial u_I(0, t)}{\partial x} + \frac{\partial u_R(0, t)}{\partial x} \right) = 2 \rho_2 c_2^2 \frac{\partial u_T(0, t)}{\partial x} \quad (2.137)$$

$$\frac{\rho_1 c_1}{\rho_2 c_2} (A_I - A_R e^{i\phi_R}) = A_T e^{i\phi_T} \quad (2.138)$$

Durch Addieren bzw. Subtrahieren der Gleichung (2.135) und Gleichung (2.138) können die Phasen zu

$$\phi_T = \phi_R = 0 \quad (2.139)$$

bestimmt werden. Durch Einsetzen der Gleichung (2.135) in Gleichung (2.138) ergeben sich die Amplitudenverhältnisse:

$$\frac{A_R}{A_I} = \frac{\rho_1 c_1 - \rho_2 c_2}{\rho_1 c_1 + \rho_2 c_2} \quad (2.140)$$

$$\frac{A_T}{A_I} = \frac{2 \rho_1 c_1}{\rho_1 c_1 + \rho_2 c_2} \quad (2.141)$$

Die beobachtete Scherwellenamplitude im Medium 2 ist damit nicht nur von der Scherwellengeschwindigkeit c_2 (bzw. vom Schermodul μ_2) und der Dichte ρ_2 des Mediums, sondern auch von den Transmissionseigenschaften beim Grenzübergang vom Medium 1 zum Medium 2 abhängig. Der Transmissionskoeffizient T gibt das Verhältnis des transmittierten zum einfallenden Energiefluss wieder. Er kann mit

Hilfe der Gleichung (2.127) zu

$$T = \frac{\bar{P}_T}{\bar{P}_I} \quad (2.142)$$

$$= \frac{\rho_2 c_2 A_T^2}{\rho_1 c_1 A_I^2} \quad (2.143)$$

$$= \frac{4 \rho_1 c_1 \rho_2 c_2}{(\rho_1 c_1 + \rho_2 c_2)^2} \quad (2.144)$$

berechnet werden. Äquivalent ergibt sich der Reflexionskoeffizient R zu:

$$R = \frac{\bar{P}_R}{\bar{P}_I} \quad (2.145)$$

$$= \frac{A_R^2}{A_I^2} \quad (2.146)$$

$$= \left(\frac{\rho_1 c_1 - \rho_2 c_2}{\rho_1 c_1 + \rho_2 c_2} \right)^2 . \quad (2.147)$$

Aufgrund der Energieerhaltung ist die Summe der transmittierten und reflektierten Energie gleich der einfallenden Energie. Die Summe der reflektierten und transmittierten Energieanteile sind demnach 1.

$$T + R = 1 . \quad (2.148)$$

Bei der Reflexion an einem räumlichen Phasenübergang kommt es zu sich periodisch wiederholenden Interferenzen der einfallenden und reflektierten Welle.

Im zweiten Schritt wird nun eine sprunghafte Änderung der Gewebeeigenschaften angenommen. Zum Zeitpunkt $t = 0$ ändern sich die Gewebeeigenschaften von c_2 zu c_3 . Ähnlich der Reflexion an einem räumlichen Phasenübergang kommt es dabei zu einer Reflexion an einem zeitlichen Phasenübergang (siehe Abbildung 2.7).

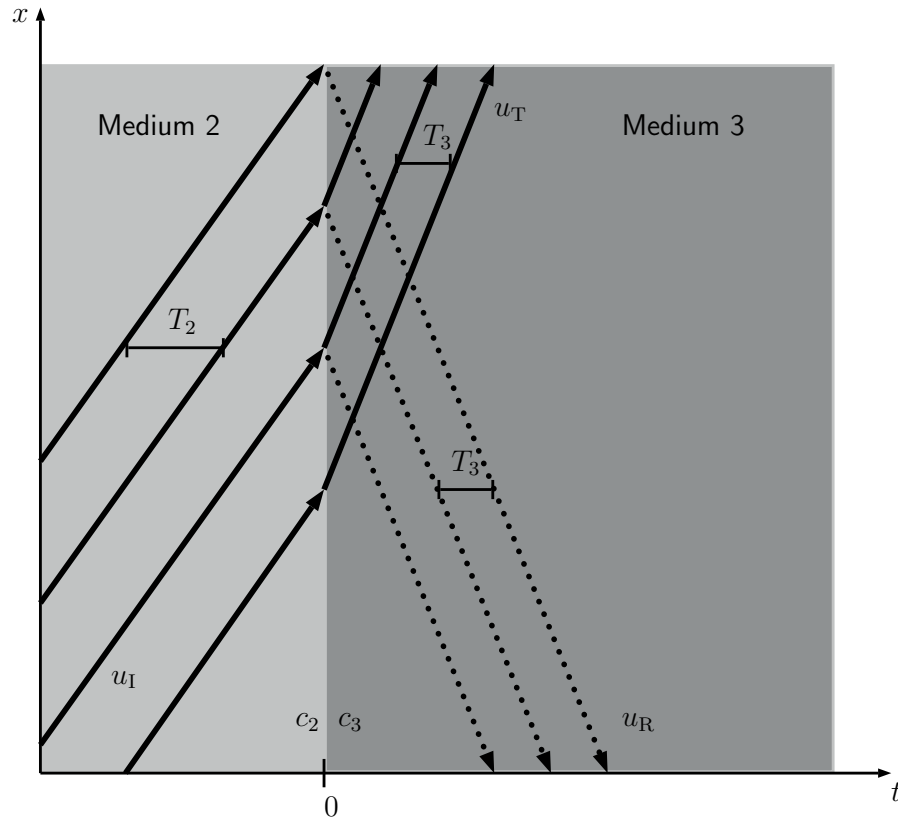


Abbildung 2.7: Dargestellt ist die Reflexion an einem zeitlichen Phasenübergang beim Übergang vom Medium 2 nach 3. Die einfallende Welle u_I teilt sich dabei in die transmittierte u_T und die reflektierte u_R . Aufgrund der Stetigkeit am Grenzübergang ($t = 0$) bleiben die Wellenlängen unverändert und die Periodendauer T wird durch die neue Scherwellengeschwindigkeit c_3 beeinflusst ($cT = \lambda$).

Auch bei der Reflexion an einem zeitlichen Phasenübergang teilt sich die einfallende Welle u_I in u_T und u_R :

$$u_I(x, t) = A_I e^{i(kx - \omega_2 t)} \quad (2.149)$$

$$u_T(x, t) = A_T e^{i(kx - \omega_3 t + \phi_T)} \quad (2.150)$$

$$u_R(x, t) = A_R e^{i(kx + \omega_3 t + \phi_R)} . \quad (2.151)$$

Aus der Stetigkeitsbedingung bei $t = 0$ folgt:

$$u_2(x, 0) = u_3(x, 0) \quad (2.152)$$

$$u_I(x, 0) = u_R(x, 0) + u_T(x, 0) \quad (2.153)$$

$$A_I = A_T e^{i\phi_T} + A_R e^{i\phi_R} . \quad (2.154)$$

Da eine plötzliche Änderung des Schermoduls im Gewebe nur die Kopplungskraft im Gewebe und nicht die Positionen der Teilchen verändert, bleibt die Dichte ρ erhalten. Weiter gilt die Erhaltung von Impuls und kinetischer Energie, welche bei Erhalt der Dichte die selbe Bedingung fordern:

$$\dot{u}_2(x, 0) = \dot{u}_3(x, 0) \quad (2.155)$$

$$\dot{u}_I(x, 0) = \dot{u}_R(x, 0) + \dot{u}_T(x, 0) \quad (2.156)$$

$$\frac{\omega_2}{\omega_3} A_I = A_T e^{i\phi_T} - A_R e^{i\phi_R} \quad (2.157)$$

Durch die Addition bzw. Subtraktion der Gleichungen (2.154) und (2.157) kann wieder gezeigt werden, dass die Phasen Null modulo 2π sind.

$$\phi_T = \phi_R = 0 \quad (2.158)$$

Äquivalent zur Reflexion an einem räumlichen Phasenübergang wird zur Bestimmung der Amplitudenverhältnisse die Gleichungen (2.154) wieder in die Gleichung (2.157) eingesetzt:

$$\frac{A_R}{A_I} = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{c_2}{c_3} \right) \quad (2.159)$$

$$\frac{A_T}{A_I} = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{c_2}{c_3} \right) . \quad (2.160)$$

Der Transmissionskoeffizient ergibt sich zu

$$T = \frac{\bar{P}_T}{\bar{P}_I} \quad (2.161)$$

$$= \frac{c_3 \omega_3^2 A_T^2}{c_2 \omega_2^2 A_I^2} \quad (2.162)$$

$$= \frac{1}{4} \frac{c_3}{c_2} \left(\frac{c_3}{c_2} + 1 \right)^2 \quad (2.163)$$

und der Reflexionskoeffizient zu

$$R = \frac{\bar{P}_T}{\bar{P}_R} \quad (2.164)$$

$$= \frac{c_3 \omega_3^2 A_R^2}{c_2 \omega_2^2 A_I^2} \quad (2.165)$$

$$= \frac{1}{4} \frac{c_3}{c_2} \left(\frac{c_3}{c_2} - 1 \right)^2. \quad (2.166)$$

Da eine Änderung der Gewebeeigenschaften zu einer Änderung der potentiellen Energie der Teilchen führt ist die Erhaltung der Wellenenergie nicht gegeben.

$$T + R = \frac{1}{2} \frac{c_3}{c_2} \left(\left(\frac{c_3}{c_2} \right)^2 + 1 \right) \quad (2.167)$$

Bei der Reflexion an einem zeitlichen Phasenübergang ändert sich die Scherwellenfrequenz und es kommt zu sich periodischen wiederholenden Interferenzen der transmittierten und reflektierten Welle.

Für ein räumlich begrenztes Medium der Länge L , dass die mechanischen Eigenschaften zeitlich ändert, überlagern sich die Reflexionen aufgrund räumlicher und zeitlicher Phasenübergänge gleichzeitig (siehe Abbildung 2.8).

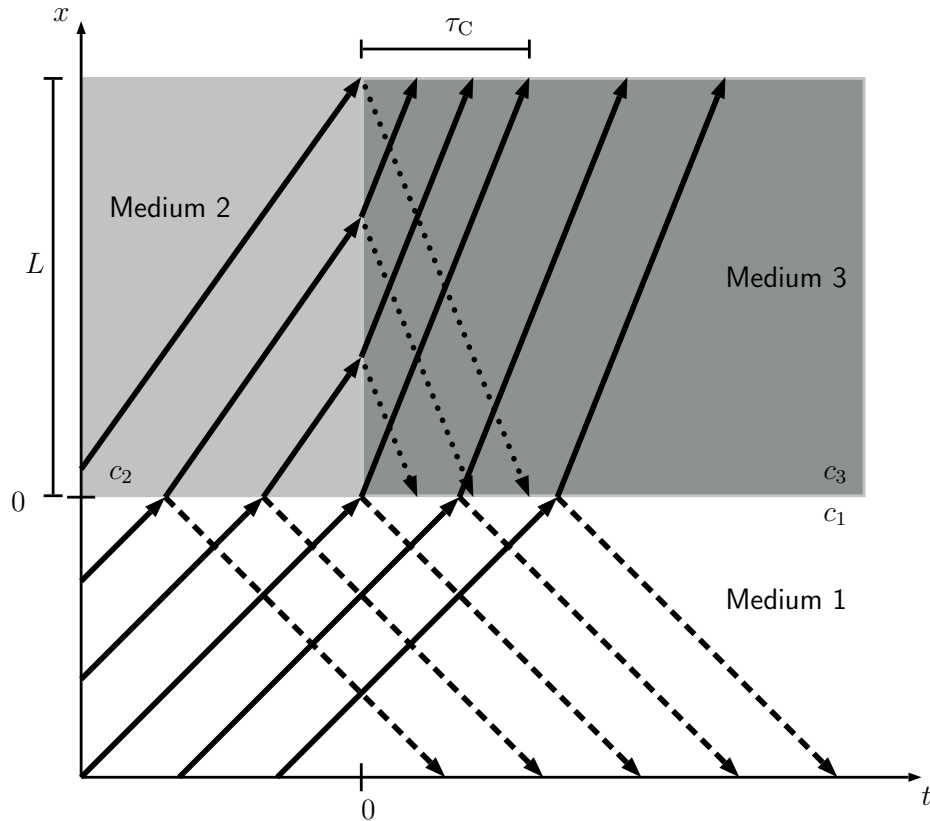


Abbildung 2.8: Gezeigt ist die Reflexion an einem räumlichen und einem zeitlichen Phasenübergang eines begrenzten Mediums ($0 < x < L$). Die vom Medium 1 einfallende Welle u_I wird räumlich transmittiert und breitet sich weiter im Medium 2 aus. Die im Medium 2 auftretenden Mehrfachreflexionen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeichnet. Zum Zeitpunkt $t = 0$ kommt es zur zeitlichen Reflexion der sich im Medium befindlichen Wellen. Gleichzeitig werden neue Wellen vom Medium 1 ins Medium 3 transmittiert und es bildet sich ein Gleichgewichtszustand aus der in das Medium 3 transmittierten Wellen und der aus dem Medium 3 propagierende Wellen. Die für den dynamischen Übergang charakteristische Zeit ist τ_C .

Vor der zeitlichen Änderung ($t < 0$) ist im Medium 2 nur der transmittierte Teil der einfallenden Welle zu beobachten. Dieser reflektiert innerhalb des Mediums mehrfach hin und her und es bildet sich ein Gleichgewichtszustand aus. Dieser Gleichgewichtszustand geht mit einem Interferenzmuster einher und bestimmt die beobachtete Scherwellenamplitude. Zum Zeitpunkt $t = 0$ kommt es zur Änderung der Gewebebee-

genschaften (Phasenübergang vom Medium 2 in das Medium 3) und die hin und her reflektierten Wellen im Bereich $0 < x < L$ werden reflektiert. Die durch Reflexion an einem zeitlichen Phasenübergang transmittierten und reflektierten Wellen werden innerhalb des Mediums 3 zurückgeworfen. Durch die Transmission an den Grenzflächen $x = 0$ und $x = L$ verlassen Wellen das Medium 3 kontinuierlich. Die charakteristische Zeit τ_C bestimmt sich aus der Länge L und der Scherwellengeschwindigkeit c_3 .

$$\tau_C = \frac{L}{c_3} \quad (2.168)$$

Gleichzeitig zum Verlassen der durch einen zeitlichen Phasenübergang transmittierten und reflektierten Wellen existiert ein stetiger Energiefluss von 1 nach 3. Dieser wird durch den neuen Transmissionskoeffizient von 1 nach 3 bestimmt und mündet wieder in einen Gleichgewichtszustand des ein- und austretenden Energieflusses aus dem Medium 3. Auch für die Interferenzen durch die räumlichen Phasenübergänge ist die charakteristische Zeit τ_C . Es ergeben sich somit zwei Gleichgewichtszustände: Einer für $t < 0$ und einer für $\tau_C \lesssim t$ bzw. $0 \ll t$. Zwischen diesen Zuständen existiert der durch Interferenzen geprägte dynamische Zustand $0 < t \lesssim \tau_C$.

Eine numerische Simulation mit der Methode der finiten Differenzen verdeutlicht diese Effekte (siehe Abbildung 2.9). Hierbei wurde ein unendlich ausgedehntes Medium (1) mit der Scherwellengeschwindigkeit von $0,7 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ gewählt. In diesem befindet sich ein zweites Medium (2) der Ausdehnung $L = 12 \text{ cm}$ und mit der Scherwellengeschwindigkeit $1 \frac{\text{m}}{\text{s}}$. L wurde dabei, aus Gründen der besseren Visualisierbarkeit der Welleneffekte, absichtlich größer als die Herzmuskeldicke gewählt. Zum Zeitpunkt $t = 0,5 \text{ s}$ erfolgt der Übergang des Mediums 2 in das Medium 3. Diese hat eine Scherwellengeschwindigkeit von $1,7 \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Die charakteristische Zeit für diesen Übergang ist $\tau_{C,23} = 69 \text{ ms}$. Zum Zeitpunkt $t = 1 \text{ s}$ erfolgt der Übergang des Mediums 3 wieder zurück in das Medium 2 mit einer charakteristischen Zeit von $\tau_{C,32} = 120 \text{ ms}$. Die Dichte ist für alle drei Medien mit $1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ identisch.

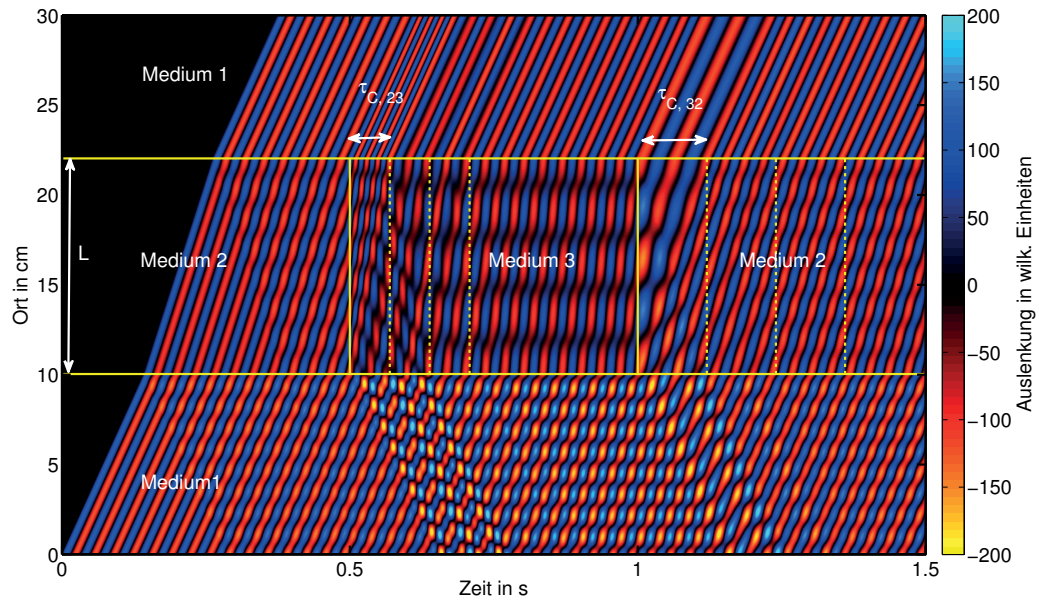


Abbildung 2.9: Numerische Simulation der Wellenreflexionen. Die horizontale gelben Linien begrenzen das zeitlich veränderliche Medium (2 bzw. 3) vom umliegenden Medium 1. Der Zeitpunkt des Überganges des Mediums 2 in das Medium 3 ist 0,5 s und durch eine vertikale gelbe Linie angezeigt (durchgezogen). Ab diesem Zeitpunkt kommt es zur Interferenz der an einem zeitlichen Phasenübergang reflektierten Wellen im Medium 2. Die Zeitspannen in der die charakteristische Zeit $\tau_{C,23}$ einmal, zweimal bzw. dreimal verstreicht, ist durch gelbe gepunktete Linien angedeutet. Zum Zeitpunkt 1 s (durchgezogene gelbe Linie) erfolgt der Übergang vom Medium 3 zurück in das Medium 2. Auch hier ist das Verstreichen der charakteristischen Zeit $\tau_{C,32}$ durch gepunktete Linien angezeigt.

Die gemittelte Vibration über die Strecke L (gesamtes Medium 2 bzw. Medium 3) ist in Abbildung 2.10 gezeigt. Die Vibrationsamplitude wurde dabei über den im Kapitel 3.5.3 beschriebenen Algorithmus berechnet.

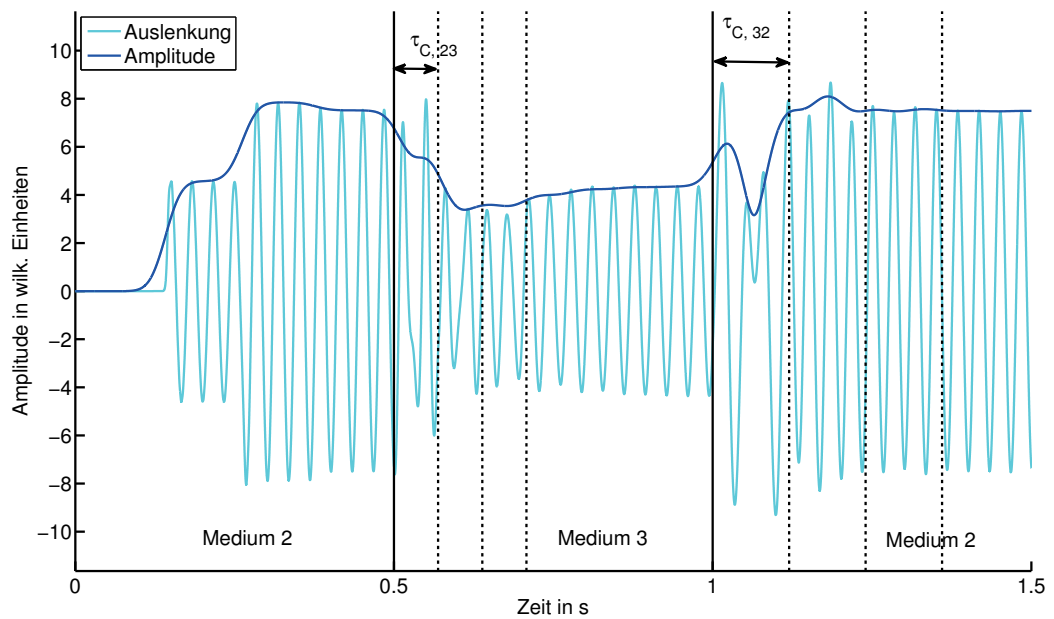


Abbildung 2.10: Gezeigt ist die mittlere Vibration und deren Amplitude über die Strecke L (gesamtes Medium 2 bzw. Medium 3) aus Abbildung 2.9. Die zeitlichen Übergänge (durchgezogene schwarze Linien) und das Verstreichen der charakteristischen Zeit (gepunktete schwarze Linien) sind identisch zu denen aus Abbildung 2.9. Die geringere Amplitude gegenüber Abbildung 2.9 entsteht durch die Mittlung über L . Gegenphasische Auslenkungen heben sich dabei auf.

Aus Abbildung 2.10 ist zu erkennen, dass zu den Zeitpunkten der Spannungsänderung Peaks in der Vibrationsamplitude auftauchen. Diese können nach ihrer Ursache als Spannungstöne bezeichnet werden und erklären die in der Herz elastografie (siehe Kapitel 3.5) auftauchenden Peaks. Das Abklingen dieser Töne bzw. das Erreichen des Gleichgewichtszustandes der vor- und zurücklaufenden Wellen bildet sich nicht schon nach dem einmaligen Verstreichen der charakteristischen Zeit aus. Nach einem zwei- bzw. dreimaligen Verstreichen dieser Zeit kann jedoch schon von einem Gleichgewichtszustand gesprochen werden. Das Nachlaufen der Vibrationsamplitude⁴ gegenüber der instantanen Materialveränderung ist ähnlich zum einmaligen verstreichen von τ_C .

⁴Als Zeitpunkt wird hier das Erreichen des halben Wertes der Vibrationsamplituden in den Gleichgewichtszustände definiert.

2.2 Bildentstehung in der Sonografie

Die Bildentstehung in der Sonografie erfolgt über das Aussenden und Empfangen von Kompressionswellen. Dieses wird von einem Ultraschallwandler ausgesendet und durchwandert das Gewebe. Das Kompressionswellenpaket interagiert mit dem Gewebe in Form von Reflexion, Absorption, Streuung und Brechung. Ein Teil der ausgesendeten Welle wird zum Ultraschallwandler zurück reflektiert oder zurück gestreut. Der Ultraschallkopf wandelt die einfallenden Kompressionswellenpakete in elektrische Signale um und sendet diese an einen weiterverarbeitenden Rechner. Dieser kann nun aus der Laufzeit der einzelnen Wellenpakete die entsprechenden Tiefen, in denen sie reflektiert oder gestreut worden sind, ermitteln. Das Graustufenbild des sich ergebenden Ultraschallbildes bildet die Laufzeit und Intensität der einzelnen Wellenpakete ab.

2.2.1 Ultraschallwellen im Gewebe

Das zu 75 % wasserhaltige menschliche Weichgewebe hat annähernd die Dichte von Wasser $\rho \approx 1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ und ist fast inkompressibel was zu einem großen Kompressionsmodul von $K \approx 2,4 \text{ GPa}$ ($K \gg \mu$) führt. Bei den in der Sonografie verwendeten Ultraschallfrequenzen f_{US} von 1 MHz bis 40 MHz gilt $K \gg 2\pi f_{\text{US}} \eta$. Damit kann für die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Kompressionswellen, die im Kapitel 2.1.4 hergeleitete Gleichung (2.65) mittels der Näherung $F^* + 2G^* \approx K$ noch vereinfacht werden und es gilt

$$c_{\parallel} = \frac{1}{\text{Re} \left\{ \sqrt{\frac{\rho}{F^* + 2G^*}} \right\}} \quad (2.169)$$

$$\approx \sqrt{\frac{K}{\rho}}. \quad (2.170)$$

$$(2.171)$$

Somit hängt die Kompressionswellengeschwindigkeit nur noch von der Dichte und dem Kompressionsmodul ab. Sie kann im menschlichen Weichgewebe als annähernd konstant mit $1540 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ angesehen werden. Wie oben erwähnt, interagieren diese Schallwellen mit dem Gewebe. Die wichtigsten Mechanismen zur Bildentstehung sind dabei die Reflexion und die Streuung. Absorption und Brechung beeinflussen das Ultraschallbild auch, jedoch produzieren diese Phänomene in erster Linie Bildstörungen.

Reflexion

Die Reflexion ist die wichtigste Wechselwirkung für die Entstehung des Ultraschallbildes und tritt an Gewebegrenzflächen auf. Dort wird ein Teil der Ultraschallwelle reflektiert und gelangt zurück zum Ultraschallwandler. Der transmittierte Teil durchwandert weiter das Gewebe und kann an tiefergelegenen Gewebegrenzschichten reflektiert werden. Die Gewebeeigenschaft Impedanz ist dabei für das Verhältnis der reflektierten zur transmittierten Ultraschallwelle verantwortlich. Zur Berechnung der Impedanz Z wird zuerst über die Gleichungen (2.20) und (2.27) die Druckänderung mit der relativen Dichteänderung in Verbindung gebracht:

$$\partial p = -K \frac{\partial V}{V} \quad (2.172)$$

$$= K \frac{\partial \rho}{\rho} . \quad (2.173)$$

Die relative Dichteänderung ist dabei über $c_{\parallel} \frac{\partial \rho}{\rho} = \dot{u}$ mit der Kompressionswellengeschwindigkeit verknüpft. Unter Verwendung der Gleichung (2.171) ergibt sich

$$\partial p = K \frac{\dot{u}}{c_{\parallel}} \quad (2.174)$$

$$= K \frac{\dot{u}}{\sqrt{\frac{K}{\rho}}} \quad (2.175)$$

$$= \sqrt{K \rho} \dot{u} \quad (2.176)$$

$$= Z \dot{u} . \quad (2.177)$$

Wobei die Impedanz als

$$Z = \sqrt{K \rho} \quad (2.178)$$

definiert ist. Die Impedanz als Gewebeeigenschaft hängt, wie die Kompressionswellengeschwindigkeit, sowohl von der Dichte als auch vom Kompressionsmodul ab. Die Tabelle 2.1 gibt die Gewebeeigenschaften Impedanz, Kompressionswellengeschwindigkeit und Dichte für verschiedene Gewebe an (vgl. [Dössel, 2000, S. 187, Tabelle 7.1]).

Gewebe	$c_{ }$ $\frac{\text{m}}{\text{s}}$	Z $\frac{\text{g}}{\text{cm}^2 \text{s}}$	ρ $\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$
Luft	331	43	0,013
Fett	1470	$1,42 \cdot 10^5$	0,97
Wasser	1492	$1,48 \cdot 10^5$	0,998
Hirn	1530	$1,56 \cdot 10^5$	1,02
Muskel	1568	$1,63 \cdot 10^5$	1,04
Knochen	3600	$6,10 \cdot 10^5$	1,7

Tabelle 2.1: Aufgelistet sind neben Luft und Wasser verschiedene im menschlichen Körper vorkommende Gewebearten mit ihrer zugehörigen Kompressionswellengeschwindigkeit, Impedanz und Dichte.

Aus der Tabelle 2.1 ist ersichtlich, dass die Impedanz und Schallgeschwindigkeit in Weichgeweben kaum variieren. Deutliche Unterschiede bestehen aber im Vergleich zu Knochen und Luft. Der Reflexionskoeffizient ist über den Quotienten der reflektierten Intensität zur einfallenden Intensität definiert: $R := \frac{J_{\text{reflex}}}{J_0}$ mit $J = \partial p \dot{u}$. Für zwei Gewebe mit den Impedanz Z_1 und Z_2 gilt

$$R = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2. \quad (2.179)$$

Der reflektierte Energiefluss ist somit proportional zum Quadrat der relativen Impedanzänderung (siehe Gleichung (2.147)). Beim Übergang der Schallwellen vom Weichgewebe in den Knochen oder in die luftgefüllte Lunge, kommt es aufgrund der starken Impedanzänderung zu einer großen Reflexion. Reflexionen sind im Ultraschallbild durch echoreiche (intensitätsstarke) Bereiche an den Gewebegrenzflächen zu erkennen [Dössel, 2000, S. 185 ff.].

Streuung

Die Streuung tritt, im Gegensatz zur Reflexion auch innerhalb eines Gewebes auf. Sie ist gewebespezifisch und ermöglicht es dadurch, verschiedene Gewebe im Ultraschallbild zu unterscheiden. Die Streuung findet an kleinen Inhomogenitäten innerhalb eines Gewebes statt, die durch die Ultraschallwelle angeregt werden und als Punktquellen Kugelwellen abstrahlen. Entscheidend ist dabei die Größe a der Inhomogenitäten im Vergleich zur Ultraschallwellenlänge $\lambda_{\text{US}} \approx 1 \text{ mm}$ (Tabelle 2.2,

vgl. [Webb, 1996, S. 324, Tabelle 7.1]).

Bereich	Frequenzabhängigkeit	Streustärke	Beispiel
$a \gg \lambda_{\text{US}}$	keine	stark	Gefäße (Aorta ≈ 3 cm)
$a \approx \lambda_{\text{US}}$	verschieden	mittel	Leber (Leberläppchen $\approx 1,5$ mm)
$a \ll \lambda_{\text{US}}$	f_{US}^4	schwach	Blut (Leukozyten $\approx 7,5$ μm)

Tabelle 2.2: Streuabhängigkeit der Ultraschallwelle in Abhängigkeit zur Größe a der Inhomogenitäten und der Ultraschallwellenlänge λ_{US} .

Besonders im Bereich $a \approx \lambda_{\text{US}}$ kommt es zu starken Interferenzen der gestreuten Ultraschallwellen. Dies macht sich im Ultraschallbild durch das sogenannte *Speckle-Muster* bemerkbar. Kleinste Verschiebungen der Streuinhomogenitäten führen zu einem stark fluktuierenden Streumuster im Bild [Dössel, 2000, S. 189 f.].

Dämpfung

Die Dämpfung der Ultraschallwelle erfolgt über Absorption, Reflexion, Streuung und geometrische Dämpfung. Alle Effekte sorgen dafür, dass die Signalintensität die am Wandler wieder detektiert wird abnimmt. Besonders die Wellen, die in größeren Tiefen reflektieren, sind aufgrund ihrer längeren Wegstrecke stärker abgeschwächt. Die Absorption beruht auf einer Umwandlung der Wellenenergie in thermische Energie. Um eine thermische Gewebeschädigung zu vermeiden, muss die Ultraschallintensität begrenzt und die Einwirkdauer kurz gehalten werden. Der integrale Intensitätsverlust durch Absorption wächst mit der durchdrungenen Gewebelänge. Im Gegensatz dazu führt die Reflexion nur an Gewebegrenzflächen zu einer Teilung der Intensität und somit zu einer Abschwächung der beiden resultierenden Wellen. Ähnlich der Reflexion sorgt die Streuung für eine Umverteilung der Wellenenergie. Da jedoch nur ein Teil der gestreuten Wellen wieder den Ultraschallwandler erreichen, kommt es zu einem effektiven Energieverlust des Empfangssignales. Auch die geometrische Dämpfung mindert die am Schallwandler empfangene Ultraschallintensität, da für eine Punktquelle die gesamte Intensität an der Kugeloberfläche konstant ist. Wandert nun die Wellenfront weiter von der Punktquelle weg, vergrößert sich die Kugeloberfläche und die Intensitätsdichte verringert sich. Die genannten Effekte sind in ihrer Stärke von der jeweiligen Gewebeart abhängig. Die Abschwächung der Intensität J kann

durch die Formel

$$J(x) = J_0 e^{-\mu_{\text{SK}} x} \quad (2.180)$$

beschrieben werden. Dabei ist $\mu_{\text{SK}}(f_{\text{US}})$ der gewebespezifische Schwächungskoeffizient und x die Eindringtiefe. Der Schwächungskoeffizient ist proportional zur Ultraschallfrequenz wodurch niederfrequente Schallwellen eine größere Eindringtiefe als hochfrequente haben. Typische Werte im Weichgewebe sind $1 \frac{\text{dB}}{\text{MHz cm}}$. Der tiefenabhängige Intensitätsverlust spiegelt sich direkt im Ultraschallbild wieder und muss manuell mittels einer tiefenabhängigen Signalverstärkung ausgeglichen werden [Dössel, 2000, S. 190 f.].

2.2.2 Ultraschallwandler

Das Senden und Empfangen der Ultraschallwellen erfolgt über einen Ultraschallwandler. Dieser bestimmt durch seinen geometrischen Aufbau die Beschaffenheit des Schallfeldes und damit auch sein Anwendungsgebiet. Bei der äußeren Anwendung wird in Linearschallkopf, Konvexschallkopf und Sektorschallkopf (*phased array*) unterschieden. Die grundlegenden Elemente sind bei allen Schallkopffarten gleich. Die wichtigsten Bauteile sind piezoelektrische Elemente. Diese empfangen über eine Leitung elektrische Signale vom Computer und werden in Schwingung versetzt. Diese Schwingung erzeugt Schallwellen, welche durch die Transmissionsschicht auf den Patienten übertragen werden. Um störende Vibrationen zu vermeiden, existiert eine radiale und rückwärtige Dämpfung (Abbildung 2.11, vgl. [Dössel, 2000, S. 192, Abb. 7.8]).

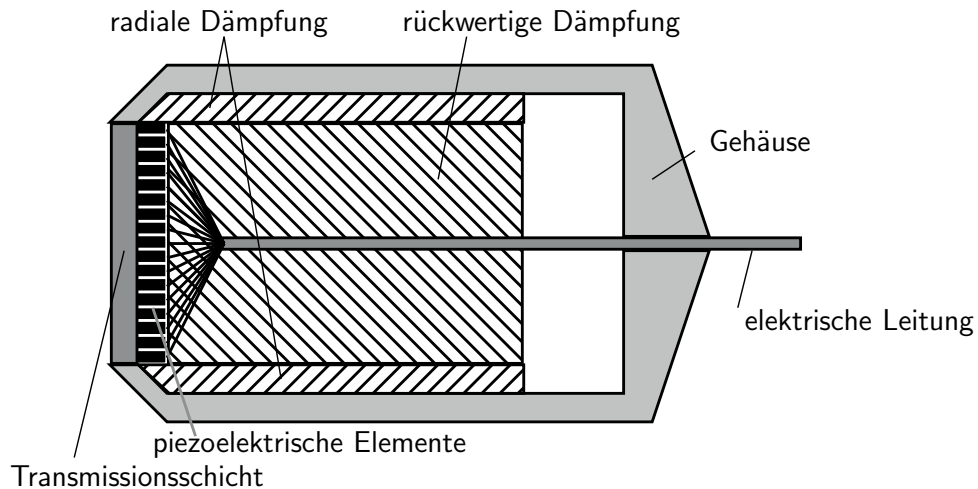


Abbildung 2.11: Schematischer Aufbau eines Ultraschallwandlers mit piezoelektrischen Elementen zur Schallwellenerzeugung und Detektion, der Transmissionsschicht um die Schallwellen in den Körper einzukoppeln und der schallkopfinernen Dämpfung um unerwünschte Vibrationen zu vermeiden.

Piezoelektrischer Effekt

Bei piezoelektrischen Materialien verursacht eine mechanische Deformation eine elektrische Spannung und umgekehrt verursacht eine elektrische Spannung eine mechanische Deformation. Dabei wird zwischen dem direkten und dem inversen Piezoeffekt unterschieden. Bei dem direkten Piezoeffekt sorgen die auf das piezoelektrische Material eintreffenden Schallwellen für eine mechanische Spannung und somit für eine Deformation ϵ . Diese verursacht Verschiebungen des Kristallgitters mit asymmetrischer Ladungsverteilung. Es kommt zu einer Verschiebung der Ladungsschwerpunkte und somit zu einer Dipolbildung. Das durch den Dipol entstehende elektrische Feld E_{elektr} wird als elektrische Spannung detektiert und an den Rechner gesendet.

$$\epsilon = k_{\text{DPE}} E_{\text{elektr}} \quad (2.181)$$

Der Koeffizient für den direkten piezoelektrischen Effekt k_{DPE} ist dabei eine spezifische Eigenschaft des verwendeten Materials.

Der inverse Piezoeffekt funktioniert genau umgekehrt. Durch eine externe elektrische Spannung U_{elektr} kommt es zu einer Verschiebung der Ladungsschwerpunkte im Material. Über den Koeffizient für den inversen piezoelektrischen Effekt k_{IPE} entsteht

aus dieser Ladungsverschiebung eine mechanische Spannung σ .

$$U_{\text{elektr}} = k_{\text{IPE}} \sigma \quad (2.182)$$

Zu beachten ist, dass die Frequenzen mit denen die Piezoelemente in Schwingung versetzt werden, je nach Stärke des piezoelektrischen Materials unterschiedlich starke Effekte hervorrufen. Optimal ist eine Stärke des Materials, die ein Vielfaches der ausbildenden Wellenlänge ist [Dössel, 2000, S. 191 ff.] [Gerthsen und Mesched, 2004, S. 316].

Fokus

Für die Schallwellen werden die einzelnen Piezoelemente als Punktquellen (vgl. Kapitel 2.1.4) betrachtet. Jedes sendet dabei eine Kugelwelle aus. Die Überlagerung aller Punktquellen, abhängig von der Anordnung der einzelnen Elemente und der Ultraschallfrequenz, bestimmt über das Huygenssche Prinzip die genaue Schallfeldgeometrie. Das Feld unterteilt sich dabei in Nahfeld, Fokus und Fernfeld. Das Nahfeld besitzt durch den geringen Einfluss von Dämpfung eine hohe Intensität. Jedoch ist es aufgrund der Nähe zu den Piezoelementen auch sehr inhomogen. Das Fernfeld dagegen ist homogen aber lateral ausgedehnt und intensitätsschwach. Zwischen diesen beiden Bereichen liegt der Fokus. Er zeichnet sich durch ein Optimum von Homogenität und Intensität aus und hat eine geringe laterale Ausdehnung. Der Fokusabstand x_F für einen Linearschallkopf berechnet sich über das Huygenssche Prinzip und in Abhängigkeit des Gesamtdurchmessers aller verwendeten Piezoelemente D zu

$$x_F = \frac{D^2}{4 \lambda_{\text{US}}} . \quad (2.183)$$

Aus der Gleichung (2.183) ist ersichtlich, dass mit zunehmender Ultraschallfrequenz und damit abnehmender Wellenlänge λ_{US} , der Fokusabstand geringer wird. Eine Verringerung der Anzahl der Piezoelemente führt zur Abnahme von D und damit ebenfalls zu einem geringeren Fokusabstand [Dössel, 2000, S. 193].

Auflösung

Die Auflösung im Ultraschallbild wird in laterale und axiale Auflösung unterschieden. Die axiale Auflösung ist nur von der Ultraschallwellenlänge abhängig. Sie wird dadurch bestimmt, dass sich zwei Ultraschallreflexe nur noch unterscheiden lassen,

wenn ihr Abstand größer als die verwendete Wellenlänge ist. Für zwei Grenzflächen ist das der Fall, wenn ihr Abstand größer als die halbe Wellenlänge ($\lambda_{\text{US}} \approx 1 \text{ mm}$) ist. Die laterale Auflösung wird im Fokus gemessen und hängt von der Schallfeldverteilung ab. Sie ist definiert über den relativen Intensitätsverlust, die ein Punktreflex bei lateraler Verschiebung aus dem Fokus heraus erleidet. Der Abstand bei dem die Intensität auf ihre halben Wert gesunken ist, wird als halbe laterale Auflösung definiert. Über die Entstehung der Schallfeldgeometrie ergibt sich, dass die laterale Auflösung etwa ein Drittel des Gesamtdurchmesser der Piezoelemente ist. In der Regel ist die laterale Auflösung ($\approx 1,5 \text{ mm}$) schlechter als die axiale ($\approx 0,5 \text{ mm}$) [Dössel, 2000, S. 194 f.].

2.2.3 Methoden der Bildentstehung

Das grundlegende Prinzip bei der Bildentstehung in der Sonografie ist das Aus-senden von Kompressions-Wellenpaketen und die Detektion der zurücklaufenden Antworten. Die Interaktion des ausgesendeten Paketes mit dem Gewebe bestimmt dabei die Antwort und dadurch die Bildinformation. Je nach Fragestellung erfolgt eine eindimensionale Abtastung mit einer hohen Zeitauflösung, eine zweidimensionale mit mittlerer Zeitauflösung oder sogar eine dreidimensionale mit geringer Zeitauflösung. Zudem existieren noch Verfahren der funktionellen Bildgebung, zu der der Doppler-Ultraschall gehört und Methoden mit Kontrastmittel [Dössel, 2000, S. 196 ff.].

A-Mode

Der A-Mode (*amplitude modulation*) ist das einfachste Ultraschallverfahren und ist in der klinischen Routine durch höherdimensionale Verfahren ersetzt worden. Durch seine einfache Funktionsweise lassen sich an ihm die grundlegenden Prinzipien der Sonografie besonders gut erklären (siehe Abbildung 2.12 (vgl. [Dössel, 2000, S. 198, Abb. 7.14])).

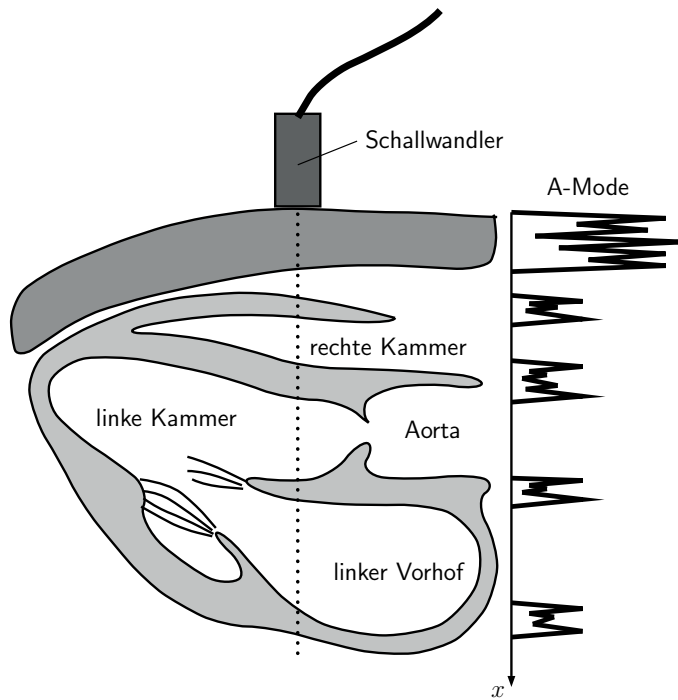


Abbildung 2.12: Schematische Darstellung des Herzens mit dem Ultraschallkopf und dem Propagationsweg des Ultraschallwellenpaketes (gepunktete Linie). Die reflektierten Wellen werden am Ultraschallkopf detektiert und über ihre Laufzeit der Reflexionstiefe x zugeordnet im A-Mode dargestellt.

Zur Vermeidung unerwünschter Reflexionen beim Übergang der Schallwellen vom Wandler in den Körper wird Ultraschallgel verwendet. Dieses passt sich der Körperoberfläche an und verdrängt dadurch luftgefüllte Hohlräume. Das vom Wandler ausgesendete Wellenpaket propagiert entlang der gepunkteten Linie durch das Gewebe. An der Grenzfläche Blut zu Herzmuskelgewebe kommt es aufgrund des großen Impedanzsprungs zur teilweisen Reflexionen. Der reflektierte Teil des Wellenpaketes gelangt wieder zum Schallkopf und der transmittierte Teil propagiert weiter. Die Laufzeit ΔT des reflektierten Wellenpaketes ist dabei von der Schallgeschwindigkeit c_{\parallel} und dem Abstand des Reflexes vom Ultraschallwandler x abhängig:

$$x = \frac{c_{\parallel}}{2} \Delta T . \quad (2.184)$$

Über die Annahme einer konstanten Schallgeschwindigkeit können die vom Wandler empfangenen Reflexe ihrer Tiefe zugeordnet werden. Die über die Tiefe dargestellte

Amplitude dieser Reflexe wird als A-Mode bezeichnet. Neben den intensitätsstarken Reflexen ist im A-Mode auch der intensitätsschwächere Streuanteil vom Muskelgewebe zu erkennen. Die Dämpfung sorgt für ein schwächeres Signal aus großen Tiefen. Ausgeglichen wird diese Verzerrung durch eine tiefenabhängige Verstärkung. Die maximale Eindringtiefe wird aber nicht ausschließlich durch die Dämpfung der Ultraschallwellen limitiert. Um Überlagerungen zu vermeiden darf das nächste Wellenpaket erst ausgesendet werden, wenn alle reflektierten Wellen des vorherigen empfangen wurden. Somit limitiert die Wiederholfrequenz PRF (Pulswiederholfrequenz, *pulse repetition frequency*) die maximale Eindringtiefe x_{\max} über

$$x_{\max} = \frac{c_{\parallel}}{2} \Delta T_{\max} \quad (2.185)$$

$$= \frac{c_{\parallel}}{2 PRF} . \quad (2.186)$$

Die in den Versuchen verwendete PRF von 1 kHz führt, nach Gleichung (2.186) und ungeachtet der Dämpfung zu einer maximalen Eindringtiefe von 77 cm. Durch Dämpfung verringert der Wert sich um mehr als die Hälfte [Dössel, 2000, S. 196 f.].

M-Mode

Der M-Mode (*time motion mode*) ist eine Erweiterung des A-Modes. Er stellt den Zeitverlauf der Signale des A-Modes über eine bestimmte Zeit dar (Abbildung 2.13, vgl. [Dössel, 2000, S. 198, Abb. 7.14]).

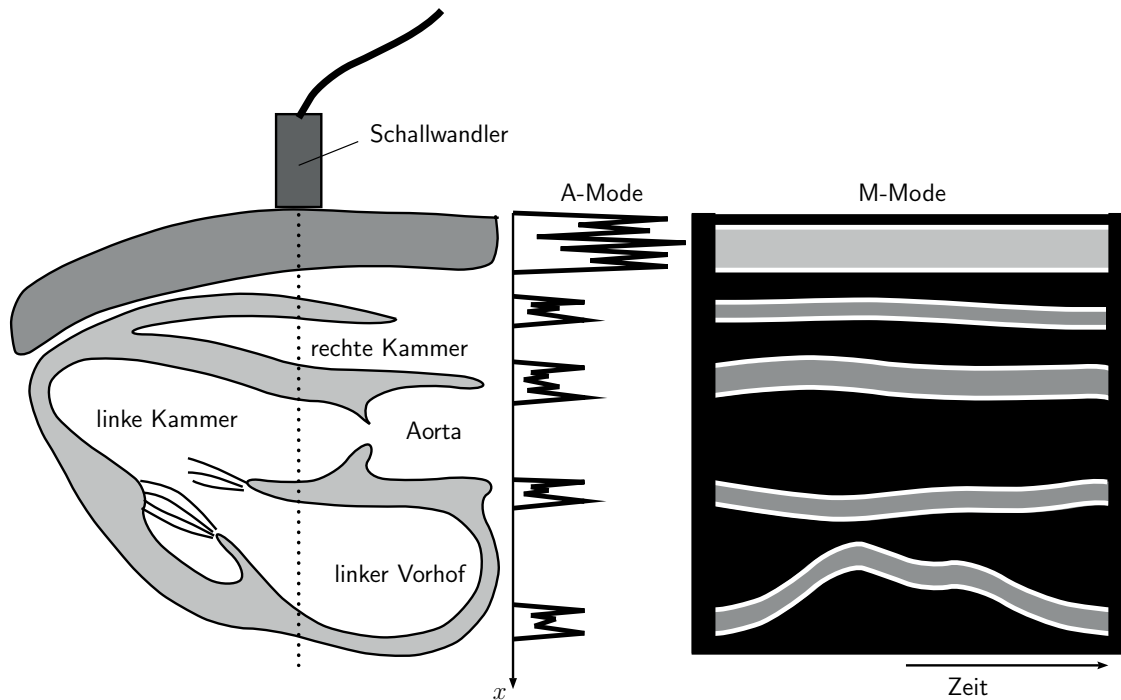


Abbildung 2.13: Schematische Darstellung des Herzens mit zugehörigem A-Mode und M-Mode. Der M-Mode gibt den zeitlichen Verlauf der im A-Mode sichtbaren Signale wieder. Über die Darstellung des M-Modes können somit dynamische Gewebebewegungen sehr gut visualisiert werden. Die durch Reflexion entstandenen Signale, sind im M-Mode als echoreiche Kanten zu sehen. Die durch Streuung hervorgerufenen Signale werden, je nach Art und Stärke der Streuung als Graustufen mit charakteristischem Muster (das Muster ist in dieser Abbildung nicht angedeutet) wiedergegeben.

Durch die zeitaufgelöste Darstellung können Gewebebewegungen entlang eines Strahles sehr gut verfolgt und durch die hohe Zeitauflösung selbst schnelle Gewebebewegungen noch gut erfasst werden. Der M-Mode wird deshalb vor allem in der Echokardiografie eingesetzt [Dössel, 2000, S. 197]. Im experimentellen Teil dieser Arbeit erfolgt die Aufnahme des durch Scherwellen in Vibration versetzten Gewebes im M-Mode.

B-Mode

Der B-Mode (*brightness modulation*) ist wie der M-Mode eine Erweiterung des A-Modes. Er stellt die Gewebeanformation nicht nur entlang eines Strahles dar, sondern überstreicht einen Sektor. So entsteht ein zweidimensionales Bild des Gewebes (Abbildung 2.14).

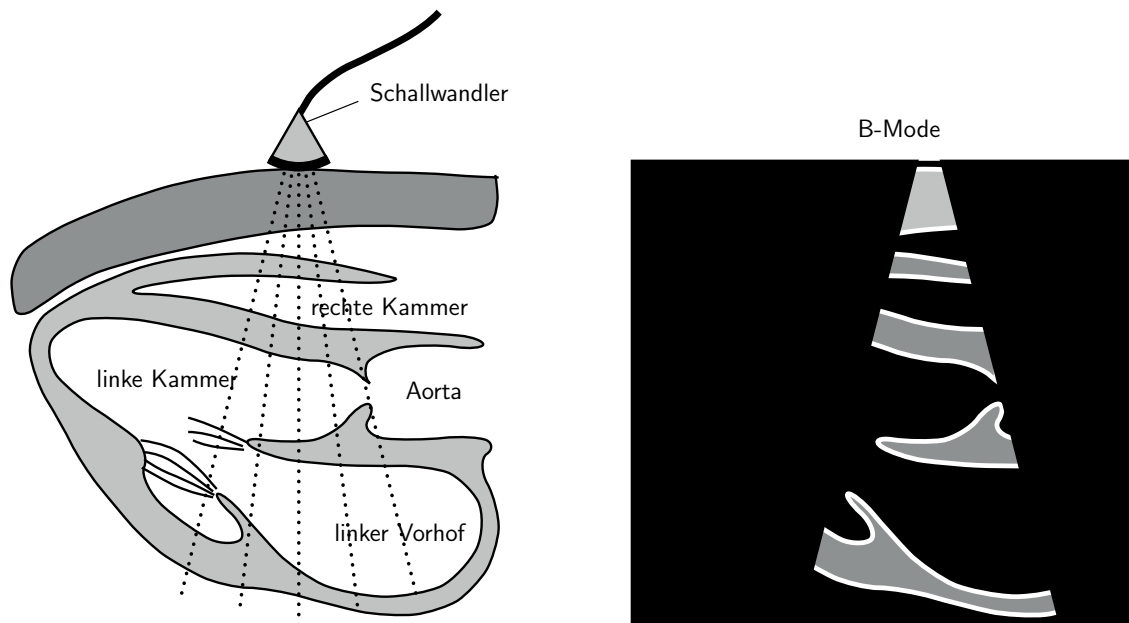


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung des Herzens mit zugehörigem B-Mode. Dieser kann im einfachsten Fall als ein Durchschwenken mehrerer einzelner A-Scans betrachtet werden. Wie im M-Mode sind Impedanzsprünge echoreich dargestellt und die einzelnen Gewebearten können durch ihren Grauwert und ihr charakteristisches Muster (das Muster ist in dieser Abbildung nicht angedeutet) differenziert werden.

Durch die Aufnahme vieler einzelner A-Scan Linien ist die Bildwiederholrate mit etwa 30 Hz wesentlich geringer als die *PRF*. Der B-Mode ist das Standardverfahren in der klinischen Routine. Die für den B-Mode am häufigsten eingesetzten Wandlerarten unterscheiden sich durch ihre Bauweise und damit auch in ihrer Art der Anwendung (Abbildung 2.15).

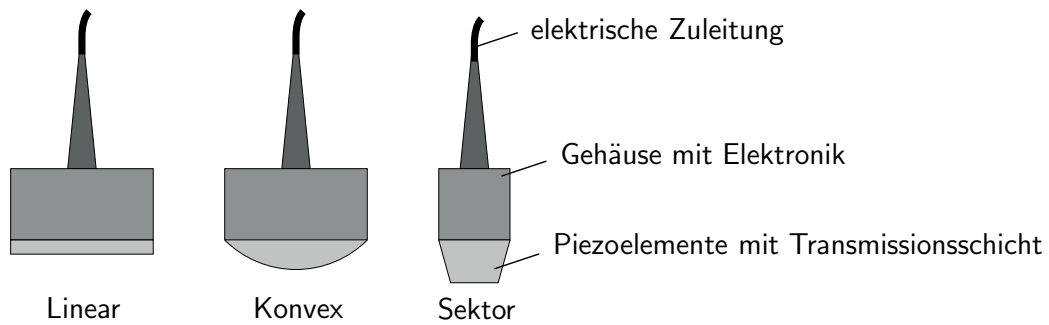


Abbildung 2.15: Die drei am häufigsten eingesetzten Wandlerarten für die äußere Anwendung. Der Linearschallkopf für oberflächennahe Sonografie, der Konvexschallkopf mit einem großen Bildsektor für abdominale Sonografie und der Sektorschallkopf (*phased array*) für die Sonografie in tieferen Bereichen.

Aufgrund der Möglichkeit zur zweidimensionalen Darstellung anatomischer Strukturen wird in dieser Arbeit der B-Mode zur genauen Positionierung des M-Modus verwendet.

Linearschallkopf Beim Linearschallkopf sind die einzelnen Piezoelemente in Reihe angeordnet. Zur Aufnahme einer Bildlinie wird eine Gruppe von Piezoelementen simultan angesprochen (Abbildung 2.16, vgl. [Dössel, 2000, S. 199, Abb. 7.16]).

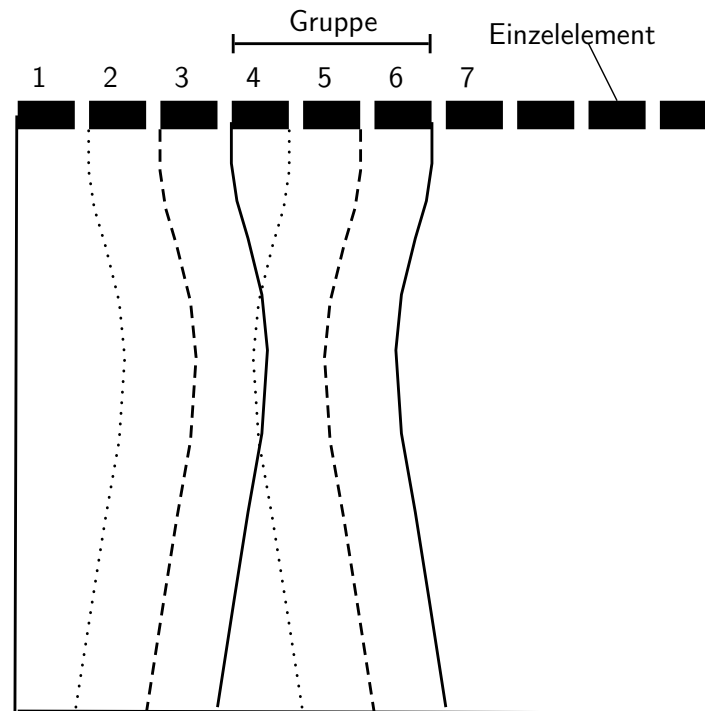


Abbildung 2.16: Linearschallkopf mit einer Gruppengröße von je 3 Elementen. Durch die gleichzeitige Ansteuerung dieser 3 Einzelelemente können sie als ein großes Element angesehen werden. Die verschiedenen Bildlinien (gepunktetes, gestricheltes und durchgezogenes Schallfeld) werden nacheinander, durch den Versatz der angesteuerten Elemente aufgenommen. Die sich aus der Abbildung ergebende Scanrichtung ist von links nach rechts.

Durch das gleichzeitige Ansteuern verhalten sie sich wie ein großes Piezoelement wodurch sich die Fokustiefe nach Gleichung (2.183) über die Anzahl der Einzelelemente direkt steuern lässt. Nach der Aufnahme der Ultraschallechos wird die Gruppe der Piezos versetzt und damit eine andere Bildlinie aufgenommen. Die verhältnismäßig großen Piezoelemente des Linearschallkopfes und die lineare Anordnung sorgen für eine besonders gute Bildqualität im Nahbereich [Dössel, 2000, S. 199].

Konvexschallkopf Der Konvexschallkopf ist im Aufbau ähnlich dem Linearschallkopf. Der wesentliche Unterschied besteht jedoch in einer konvexen Anordnung der Einzelelemente (Abbildung 2.17, vgl. [Dössel, 2000, S. 199, Abb. 7.17]).

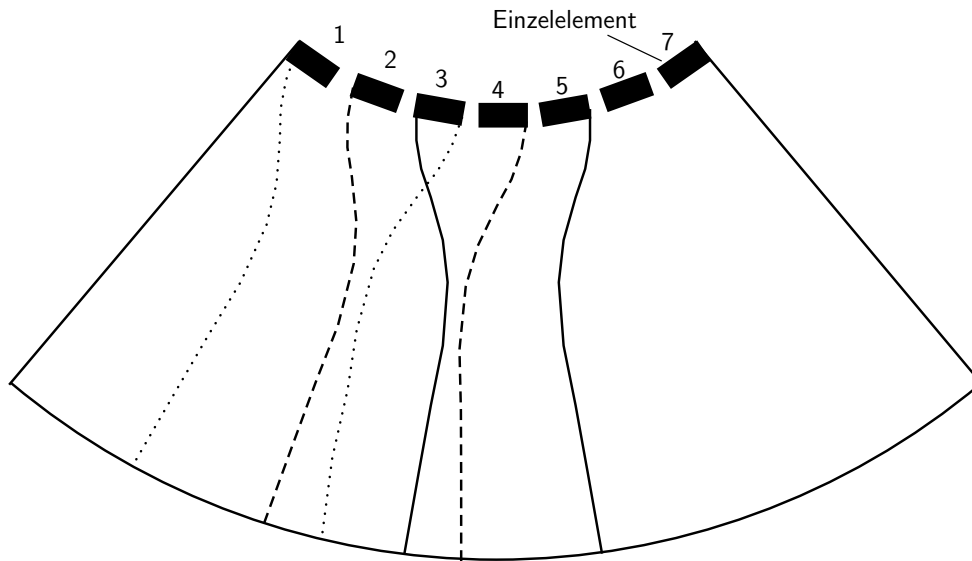


Abbildung 2.17: Konvexschallkopf mit einer Gruppengröße von je 3 Elementen. Die verschiedenen Bildlinien (gepunktetes, gestricheltes und durchgezogenes Schallfeld) werden nacheinander, durch den Versatz der angesteuerten Elemente aufgenommen. Die sich aus der Abbildung ergebende Scanrichtung ist von links nach rechts.

Durch diese konvexe Anordnung wird der Bildsektor wesentlich erweitert. Dadurch ist die Darstellung einer großen Fläche des zu untersuchende Gewebes möglich. Gleichzeitig kann aber durch die verhältnismäßig kleinen Piezoelemente eine gute Bildqualität in mittlerer und größerer Tiefe erzielt werden [Dössel, 2000, S. 199].

Sektorschallkopf (*phased array*) Der Sektorschallkopf (*phased array*) unterscheidet sich zum Linearschallkopf und Konvexschallkopf dadurch, dass die einzelnen Piezoelemente leicht phasenversetzt angesteuert werden. Durch das genaue Steuern dieses Phasenversatzes kann über das Huygenssche Prinzip (vgl. Kapitel 2.1.4) das Schallfeld optimal an die Gegebenheiten angepasst werden. Speziell kann der Fokus somit unter Verwendung aller Elemente dynamisch durch das Gewebe geschwenkt werden und ist intensitätsstärker als bei anderen Wandlerarten. Diese dynamische Fokussierung wird jedoch nicht nur beim Senden eingesetzt. Denn die

Wellenfronten einer Kugelwelle aus einer bestimmten Tiefe treffen nicht gleichzeitig auf die Piezoelemente. Unter Berücksichtigung dieses Phasenversatzes kann auch das Empfangen wie das Senden dynamisch erfolgen und dadurch die Bildqualität verbessert werden. Der Sektorschallkopf kann durch die phasengenaue Ansteuerung trotz kleiner Schallkopfoberfläche dynamisch in großer Tiefe arbeiten. Wegen seiner geringen Oberfläche eignet sich der Sektorschallkopf gut zum Schallen durch die Rippenzwischenräume. Daher wird in dieser Arbeit zur Untersuchung von Leber und Herz ein Sektorschallkopf mit 64 Elementen verwendet [Dössel, 2000, S. 200].

2.3 Medizinische Grundlagen

In den folgenden zwei Kapiteln werden die in dieser Arbeit untersuchten menschlichen Organe Leber und Herz vorgestellt. Dabei wird auf die anatomischen und physiologischen Grundlagen eingegangen, soweit sie für das Verständnis dieser Arbeit von Bedeutung sind. Die für die Ultraschallelastografie relevanten Erkrankungen werden in ihrer Genese, Pathophysiologie und Therapie beschrieben.

2.3.1 Leber

Die Leber (*Hepar*) ist nach der Haut die größte Drüse und stellt bezogen auf ihr Volumen das größte Organ im menschlichen Körper dar. Sie ist maßgeblich an der Verdauung sowie an der Entgiftung und Ausscheidung biologischer Abbauprodukte beteiligt. Im Folgenden wird kurz auf die Anatomie und Physiologie der Leber eingegangen. Die Erkrankung Leberzirrhose ist durch die damit einhergehende Veränderung der physikalischen Eigenschaften für diese Arbeit von besonderem Interesse.

Anatomie und Physiologie

Die Leber befindet sich topographisch im rechten Oberbauch (*regio hepatica*) und ist nach ventral und lateral teilweise durch die Rippen begrenzt. Die Fixierung in der Bauchhöhle erfolgt über die Leberbänder, welche einem Teil des Bauchfells (*Peritoneum*) entsprechen. Sie verbinden die Leber mit dem Zwerchfell, dem Magen und dem Zwölffingerdarm. Die rötlich-braune Leber hat beim Erwachsenen ein Gewicht von ungefähr 1,5 kg und eine gleichmäßige innere Struktur. Die anatomische Einteilung erfolgt in zwei Leberlappen: einem größeren rechten und einem kleineren linken (Abbildung 2.18 aus [Scheele und Dimes, 1996, Abb.: S. 53]). Zwischen diesen

beiden Leberlappen befindet sich an der Unterseite der Leber, die Leberpforte (*Porta hepatis*). Durch sie tritt die Leberarterie und die Pfortader in die Leber hinein, und der Lebergallengang aus der Leber heraus. Die Leberarterien dienen der Versorgung mit sauerstoffreichem Blut. Die Pfortader leitet das Blut aus dem Pfortaderkreislauf, welches reich an Nährstoffen und Abbauprodukten ist, von den Verdauungsorganen zur Leber. Nach den in der Leber ablaufenden Stoffwechselprozessen gelangt das venöse Blut über die untere Hohlvene (*V. cava*) zurück in den systemischen Kreislauf. Die in der Leber produzierte Galle fließt durch die Lebergallengänge zur Gallenblase bzw. in den Zwölffingerdarm zur Verdauung und Ausscheidung.

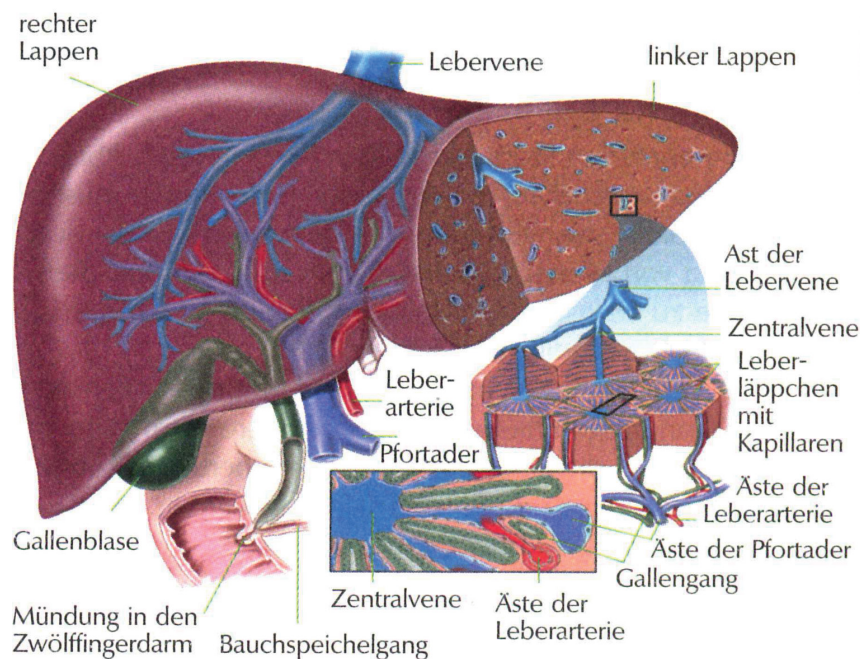


Abbildung 2.18: Anatomischer Aufbau der menschlichen Leber. Abbildung aus *Das Lexikon der Gesundheit*, 1. Auflage 1996 © Urban & Schwarzenberg Verlag, München (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH) [Scheele und Dimes, 1996, S. 53]

Das über die Leberarterien und die Pfortader einströmende Blut verzweigt sich innerhalb der Leber in immer feiner werdende Äste bis in die Leberläppchen. In den Leberzellen werden die Nähr- und Giftstoffe aus der Pfortader abgebaut und anschließend entweder gespeichert, dem Blutkreislauf wieder zugeführt oder über die Gallenkapillaren ausgeschieden. Ebenfalls wird über die Gallenkapillaren, die in den Leberzellen produziert und für die Verdauung notwendige Galle abgegeben [Lingen,

2005, S. 55 f.][Menche, 2007a, S. 297 ff.][Schmidt und Thews, 1997, S. 827 ff.].

Leberfibrose und Leberzirrhose

Im Rahmen chronischer Lebererkrankungen kommt es im allgemeinen zu einer Leberfibrose bzw. im Endstadium zu einer Leberzirrhose. In Deutschland sind die häufigsten Ursachen einer Leberfibrose bei Erwachsenen zu 50 % bis 60 % alkoholbedingt und zu 25 % bis 30 % bedingt durch eine chronische Virushepatitis [Menche, 2007b, S. 846]. Für die in Deutschland bedeutendsten Virustypen B und C, welche zu einer fibrotischen Leberveränderung bis hin zur Zirrhose führen kann, existiert lediglich für Typ B ein Impfschutz.

Die Genese der Fibrose erfolgt über eine übermäßige und langjährige Schädigung und letztendlich über ein Absterben der Leberzellen. Verursacht durch Alkohol, chronische Virushepatitiden, Rechtsherzinsuffizienz oder metabolische Belastung (NASH, nichtalkoholische Fettleber-Entzündung, *nonalcoholic steatohepatitis*) kommt es zu einer toxischen Schädigung oder einem chronischem Entzündungsprozess. Die so geschädigten Leberzellen können sich trotz der ausgeprägten Regenerationsfähigkeit der Leber nicht ausreichend reproduzieren. Das fehlende Lebergewebe wird daraufhin durch Bindegewebe (Fibrose) ersetzt, welches im Zirrhosestadium in einem narbig-knotigem Umbau der Leber mündet. Dieser ist nicht gleichmäßig in der Leber verteilt, sondern beginnt zunächst im Bereich der Leberpforte. Langfristige Komplikationen der Leberfibrose sind zum einen der Pfortaderhochdruck (*portale Hypertension*) und zum anderen das hepatozelluläre Karzinom („Leberkrebs“). Der Pfortaderhochdruck entsteht durch eine fibrosebedingte strukturelle Veränderung die zu einer Verringerung der Durchblutung in der Leber führt. Dieser sorgt für einen Rückstau bis zur Pfortader und dadurch zu einer Erhöhung des Gefäßdrucks. Diese Druckerhöhung führt zu Folgekomplikationen wie einer Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle (*Aszites*) oder zur Bildung und Blutung aus Kollateralkreisläufen (u.a. *Oesophagusvarizen*). Bei fortschreitender Fibrose kommt es mehr und mehr zur Zerstörung der Leberläppchen und der Gefäßarchitektur. Die Leberzirrhose führt zu einer funktionellen Leberinsuffizienz, welche zum Beispiel durch die mangelnde Produktion von Gerinnungsfaktoren und Albumin geprägt ist. Die Leberzirrhose endet bei vielen Patienten in tödlichen Komplikationen im Rahmen der Leberinsuffizienz.

Den diagnostische Goldstandard zur Diagnose der Leberfibrose in Deutschland stellt die Biopsie dar. Die Anzahl der Biopsien wurde aufgrund bildgebender Methoden und der Elastografie (z. B. FibroScan®) reduziert. Die aus der Biopsie gewonnen

Gewebeproben werden histopathologisch untersucht und können nach verschiedenen Fibroseskalen (z. B. METAVIR-Skala⁵ für Hepatitis C, Kleiner/Bruntscore für NASH) bewertet werden [Bedossa und Poynard, 1996]. Die histopathologische Untersuchung richtet ihr Augenmerk vor allem auf strukturelle Gewebeveränderungen. Dabei hat die Leberbiopsie zwei entscheidende Limitationen: Zum einen erfasst sie nur ein äußerst kleines Volumen im Vergleich zum Gesamtvolumen der Leber und ist somit im Anfangsstadium der Fibrose und bei heterogen verlaufender Fibrose fehleranfällig und zum anderen birgt ein invasiver Eingriff immer das Risiko einer Komplikation. Um die Leberfunktion bei Zirrhose einzuschätzen wird der Child-Pugh-Score⁶ verwendet, welcher zudem für die Transplantation der Leber wichtig ist [Child und Turcotte, 1964; Pugh et al., 1973].

Da spezifische therapeutische Interventionen zur Behandlung der Leberfibrose fehlen, steht die Therapie der Grunderkrankung (Alkoholabusus, Virushepatitis, NASH) im Vordergrund. Lediglich im Rahmen einer virusbedingten Leberfibrose kann im Frühstadium durch die Gabe von Interferon und Virustatika ein aktives Fortschreiten verhindert werden. Ein palliativer Therapieansatz ist u. a. die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen (Stent)-Shunts (TIPS) zur Druckentlastung der Pfortader. Bei fortgeschrittener fibrotischer Lebererkrankung mit Leberzirrhose und Leberinsuffizienz ist die Lebertransplantation die einzige Behandlungsmöglichkeit. [Menche, 2007b, S. 842 ff.]

Die in dieser Arbeit vorgestellte Leberelastografie mittels Ultraschall stellt dabei eine komplementäre Untersuchung zur Leberbiopsie dar. Sie ist im Gegensatz zur Biopsie nicht invasiv und liefert einen Gewebeparameter, der die globalen physikalischen Eigenschaften der Leber widerspiegelt. Somit besteht die Möglichkeit eine Leberfibrose sowohl in einem früheren Stadium zu diagnostizieren, den Verlauf nicht-invasiv zu überwachen, als auch eine gesicherte Diagnose zu stellen.

⁵Die Einstufung erfolgt in 5 Klassen: F0 = keine Fibrose, F1 = Fibrose ohne Septen, F2 = Fibrose mit wenigen Septen, F3 = Fibrose mit vielen Septen ohne Zirrhose, F4 = Zirrhose.

⁶Die Einstufung erfolgt auf der Basis von drei Laborwerten und zwei klinischen Befunden. Die Laborwerte sind Bilirubin, Albumin und der Quick-Wert, die klinischen Befunde sind Aszites und hepatische Enzephalopathie. Die Einstufung erfolgt bei vorhanden Zirrhose in drei Stadien: A, B oder C. Die Überlebensrate ist bei A am höchsten und bei C am geringsten.

2.3.2 Herz

Das Herz (*Cor*) ist das zentrale Organ des Blutkreislaufsystems. Eine Beeinträchtigung der Herzleistung hat Folgen für den gesamten menschlichen Organismus und kann unter Umständen zum Tode führen. Daher ist die genaue Diagnostik des Herzens von besonderer Bedeutung. Die Bestimmung der Elastizität des Herzens bietet einen weiteren diagnostischen Parameter um Herzerkrankungen möglichst früh und präzise zu diagnostizieren und zu charakterisieren.

Anatomie und Physiologie

Das Herz befindet sich im vorderen Mediastinum. Es wird ventral von den Lungenflügeln überdeckt und die Herzspitze (*Apex cordis*) ist mit dem Zwerchfell verbunden. Das Herz ist ein kegelförmiger Hohlmuskel von der Größe einer menschlichen Faust und hat beim Erwachsenen ein Gewicht von etwa 350 g (Abbildung 2.19 aus [Scheele und Dimes, 1996, Abb.: S. 40 bzw. 41]). Die Herzscheidewand (*Septum*) unterteilt es in einen rechten und einen linken Abschnitt. Beide Herzhälften bestehen wiederum aus einem Vorhof (*Atrium*) und einer Kammer (*Ventrikel*), welche durch Segelklappen von einander getrennt sind. Als Pumpe des Herz-Kreislauf-Systems lässt sich die Funktion des Herzens am besten in Verbindung mit dem Blutkreislauf beschreiben. Das in der Lunge mit Sauerstoff angereicherte Blut wird über die Lungenvenen dem linken Vorhof zugeführt. Von diesem gelangt es über die Mitralklappe in die linke Herzkammer. Kontrahiert das Herz, pumpt es das Blut aus der linken Kammer durch die Aortenklappe in die Aorta. Von ihr zweigen direkt die Arterien der Herzkranzgefäße ab und versorgen den Herzmuskel mit Sauerstoff. Die Aorta verzweigt sich in Arterien und schließlich in Kapillaren, welche den gesamten Körper versorgen. In diesen haarfeinen Gefäßen erfolgt der Gasaustausch. Dieses nun sauerstoffarme Blut wird aus der Peripherie über Venen zunächst zu der unteren und oberen Hohlvene geleitet, welche in den rechten Vorhof münden. Das Blut aus dem rechten Vorhof gelangt über die Trikuspidalklappe in die rechte Kammer. Von dort aus wird es über die Pulmonalklappe zur Lunge gepumpt. In der Lunge erfolgt die Abgabe von Kohlenstoffdioxid und Aufnahme von Sauerstoff über Diffusion [Menche, 2007a, S. 226 ff.][Lingen, 2005, S. 47 f.][Schmidt und Thews, 1997, S. 448 ff.].

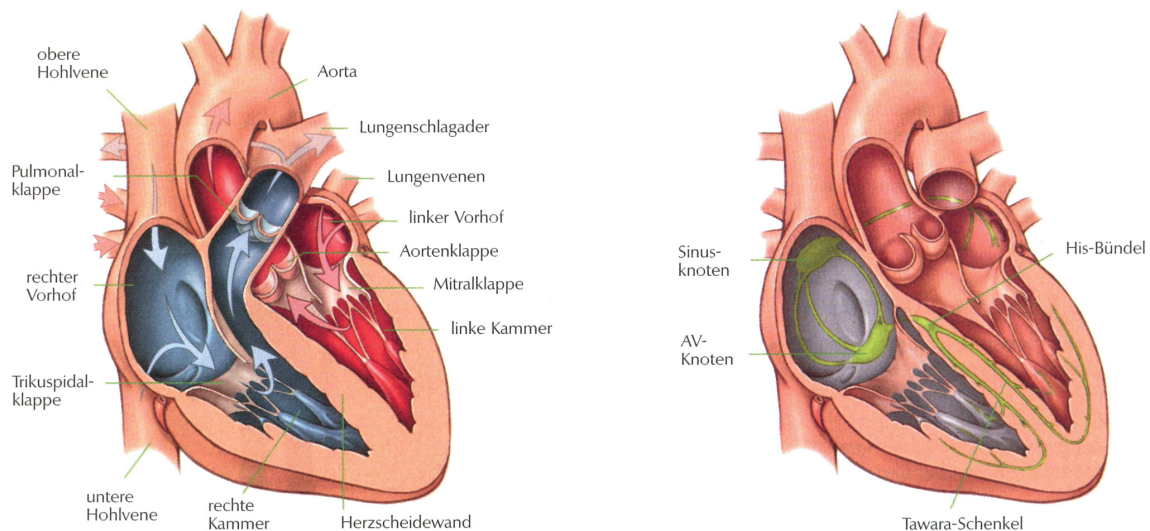


Abbildung 2.19: Anatomischer Aufbau und Reizleitung des menschlichen Herzens. Abbildung aus *Das Lexikon der Gesundheit*, 1. Auflage 1996 © Urban & Schwarzenberg Verlag, München (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH) [Scheele und Dimes, 1996, S. 40 bzw. 41]

Der Kontraktionsprozess des Herzens beruht auf den Herzmuskeleregungen durch die internen Schrittmacher (Sinusknoten, Atrioventrikularknoten und His-Bündel), welche eine fokale Depolarisation der Myokardzellen bewirken. Diese Depolarisation der Myokardzellen wird von Muskelzelle zu Muskelzelle weitergeleitet. Der Sinusknoten, welcher sich im rechten Vorhof befindet, stellt hierbei den primären Schrittmacher dar und weist eine Ruhefrequenz von 60 - 90 Schlägen pro Minute auf. Die Erregung breitet sich vom Sinusknoten über das Vorhofmyokard zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) aus. Dieser verzögert die Reizweiterleitung von den Vorhöfen zu den Kammern um etwa 90 ms. Das folgende His-Bündel verteilt die Reize über die Tawaraschenkel auf die beiden Herzkammern. Das letzte Glied in der Reizleitung stellen die Purkinje-Fasern dar. Durch dieses Reizleitungssystem werden die entsprechenden Herzmuskeln so zeitversetzt aktiviert, dass sich ein effektiv pumpender Herzzyklus ergibt.

Der sich aus dem Erregungsprozess ergebende Herzzyklus wird in eine Füllungsphase (Diastole) und eine Austreibungsphase (Systole) unterteilt. In der Diastole ist die Herzmuskulatur relaxiert und das Blut aus den Vorhöfen strömt größtenteils passiv in die Kammern. Die Taschenklappen sind geschlossen und die Segelklappen geöffnet. Am Ende der Diastole kontrahieren die Vorhöfe um noch zusätzlich Blut aus den

Vorhöfen in die Kammern zu pressen. Kammervolumen und Druck steigen. Wenn die Vorhofmuskulatur sich entspannt, kommt es zu einem Absinken des Vorhofdruckes. Sobald dieser Druck unter den Kammerdruck sinkt, schließen sich die Segelklappen.

In der sich anschließenden Systole kommt es zu einer Anspannung der Kammermuskulatur und der Kammerdruck steigt weiter an. Beim Überschreiten des Systemdrucks öffnen sich die Taschenklappen. So lange der Druck in der Kammer durch Kontraktion höher gehalten werden kann als der nachfolgende Systemdruck, strömt das Blut aus den Kammern. Gleichzeitig entspannt die Vorhofmuskulatur. Die darauf folgende Relaxation der Kammermuskulatur verursacht in den Vorhöfen einen Unterdruck gegenüber den Venen und venöses Blut gelangt in die Vorhöfe.

Mit dem Ende der Kammerkontraktion beginnt die Diastole und die Kammermuskulatur entspannt sich. Der Kammerdruck sinkt sowohl unter den Systemdruck als auch unter dem Druck in den Vorhöfen. Dadurch schließen sich die Taschenklappen, die Segelklappen öffnen sich und die Herzkammern füllen sich mit Blut. Durch ein gleichzeitiges Überstülpen der Kammermuskulatur über das Vorhofblut kommt es zu einer schnellen Füllung der Herzkammern [Schmidt und Thews, 1997, S. 472 ff.][Golenhofen, 2006, S. 165 ff.][Menche, 2007a, S. 234 ff.].

Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) dient der Darstellung der Reizleitung am Herzen. Grundlage dafür bilden die Aktionspotentiale der Herzmuskelfasern, welche durch die Erregungsprozesse ausgelöst werden. Hierbei kommt es zu einer Umkehrung der transmembranen Ladungsverteilung. Diese Spannungsdifferenz zwischen Extra- und Intrazellulärraum kann als Summenpotential abgeleitet werden. Diese Spannungsdifferenz führt zur Ausbildung eines elektrischen Dipols, welcher seine Richtung und sein Betrag über die Zeit der Aktivierung ändert. Die vektorielle Summe aller Einzeldipole der Herzfasern ergibt einen resultierenden Dipolvektor für das Herz. Dessen Veränderung über den Herzzyklus führt zu einer Spannungsdifferenz auf der Haut, welche, durch auf den Brustkorb aufgeklebte Elektroden, abgegriffen werden kann. Die sich daraus ergebende Spannungskurve charakterisiert die Erregung des Herzens. Sie beginnt mit der P-Welle, geht über den QRS-Komplex und endet mit der T-Welle (Abbildung 2.20 aus [Schmidt und Thews, 1997, S. 488, Abb. 23-11]).

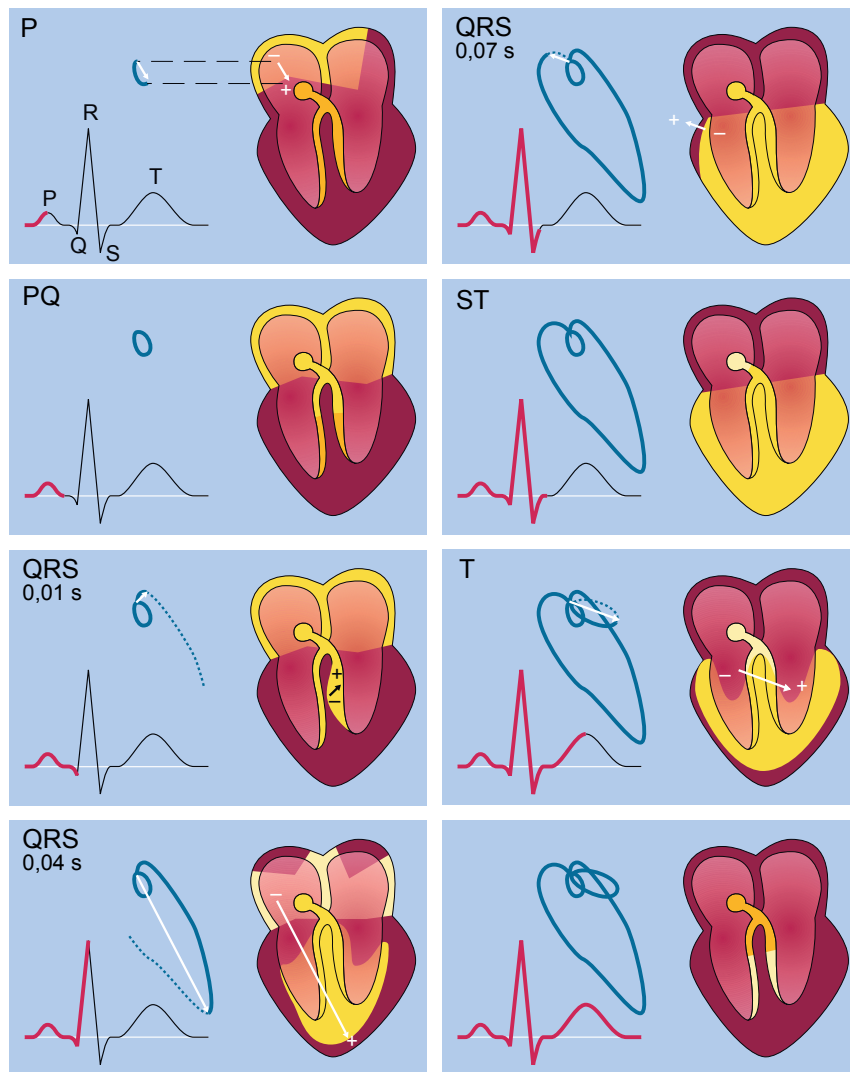


Abbildung 2.20: Darstellung des EKG (horizontale Projektion der Herzdipolschleife), der zugehörigen Muskelfaseraktivierung (gelb markiert) und der Projektion der Herzdipolschleife auf die abgebildete Ebene. Abbildung aus Springer, Schmidt und Thews, *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage 1997, Kapitel 22 Seite 488 (mit freundlicher Genehmigung von Springer Science+Business Media) [Schmidt und Thews, 1997, S. 488, Abb. 23-11]

Phonokardiogramm

Das Phonokardiogramm stellt die, durch Bewegungen im Herzen verursachten, Schallwellen dar. Diese können durch das Abhören mit einem Stethoskop gemessen werden.

Von den vier Herztönen sind akustisch der erste (S1) und zweite (S2) Herzton besonders deutlich zu hören. Der erste Herzton hat eine Eigenfrequenz von ungefähr 25 Hz bis 50 Hz und entsteht nach dem Schließen der Mitralklappe. Dabei presst der sich kontrahierende linke Ventrikel das Blut zum linken Vorhof, wodurch sich die Mitralklappe zum Vorhof hin dehnt. Am Punkt der maximalen Dehnung wird die fließende Blutsäule schlagartig gebremst und versetzt den Mitralklappenapparat in Vibration. Der zweite Herzton hingegen hat eine höhere Eigenfrequenz von etwa 50 Hz und hängt mit dem Zuschlagen der Taschenklappen zusammen. Dabei kommt es zum Abbremsen der fließenden Blutsäule in der Aorta und letztendlich zur Vibration [Golenhofen, 2006, S. 185 ff.][Schmidt und Thews, 1997, S. 452 ff.][Walker et al., 1990, S. 117 ff.].

Die Gesamten im Abschnitt beschriebenen Prozesse sind in der Abbildung 2.21 (Aus: [Golenhofen, 2006, S. 186, Abb. 8-21]) zusammengefasst.

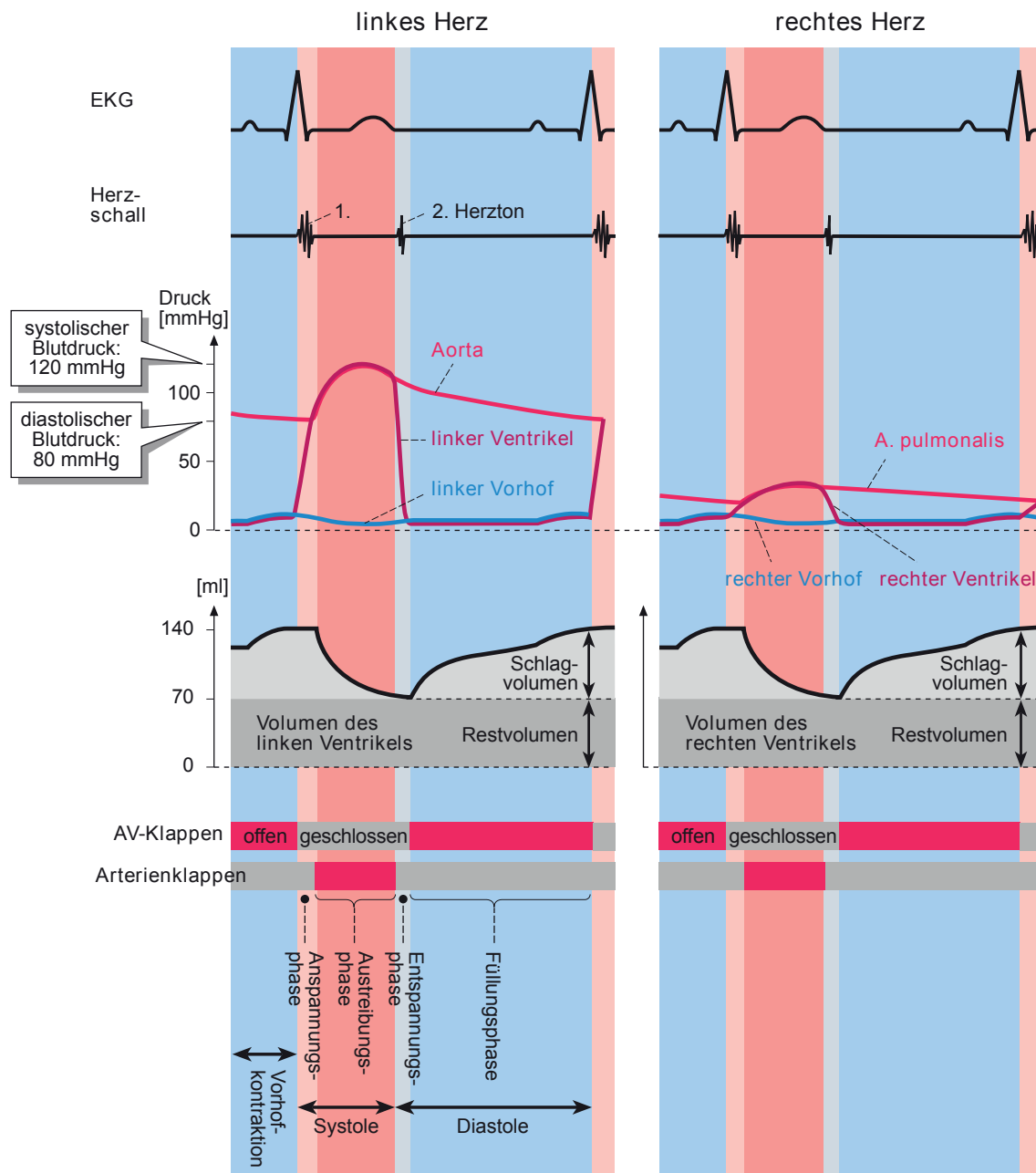
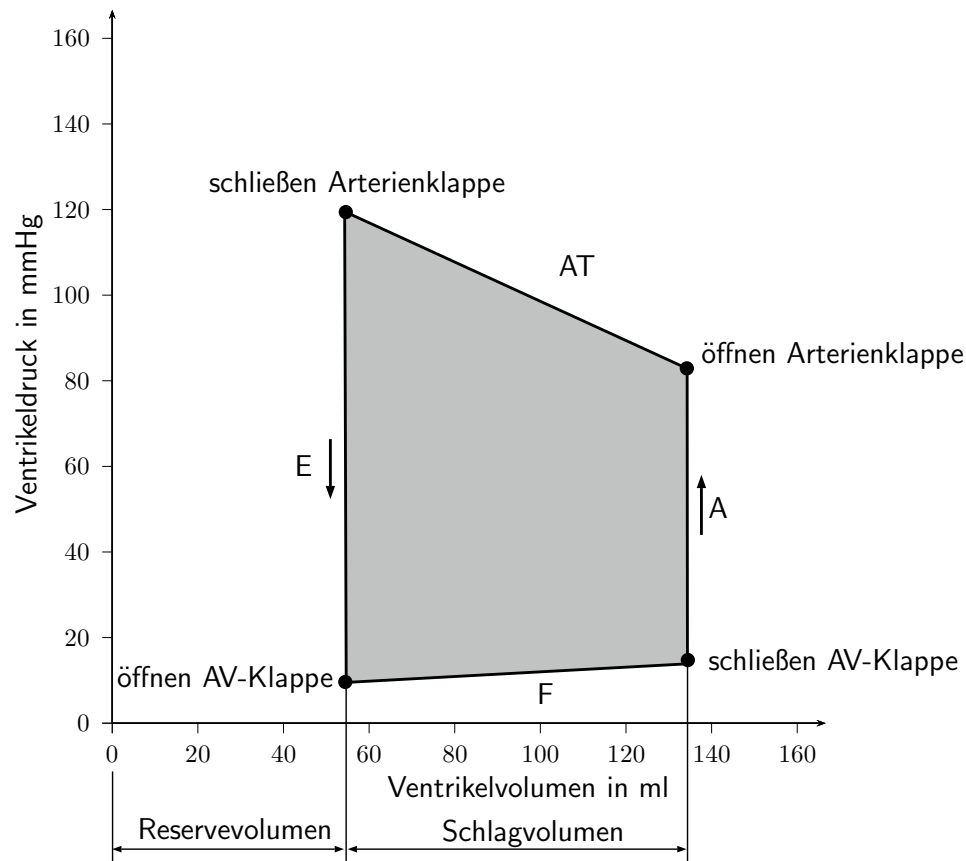


Abbildung 2.21: Über die Herzphase sind dargestellt: Das EKG, das Phonokardiogramm, der Herzdruck, das Ventrikelvolumen und der Klappenzustand. Abbildung aus Golenhofen, *Basislehrbuch Physiologie*, 4. Auflage 2006 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München (mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH) [Golenhofen, 2006, S. 186, Abb. 8-21]

Arbeitsdiagramm des Herzens

Das Arbeitsdiagramm des Herzens entsteht durch das Auftragen des ventrikulären Druckes über dem ventrikulären Volumen für eine Herzphase (siehe Abbildung 2.22) [Suga et al., 1983]. Aus ihm können Rückschlüsse auf die Herzmechanik gezogen werden.



Abbildungung 2.22: Arbeitsdiagramm des Herzens. Aufgetragen ist der ventrikuläre Druck über dem ventrikulären Volumen. Die einzelnen Herzphasen werden in der Diastole als Entspannungsphase (E) und Füllphase (F) und in der Systole als Anspannungsphase (A) und die Austreibungsphase (AT) bezeichnet. Der zeitliche Verlauf des Arbeitsdiagramms beschreibt einen linksdrehenden Kreisprozess (Pfeile). Die graue Fläche stellt die vom Herz geleistete Arbeit dar.

Die Herzphasen können durch Vergleich mit Druck- und Volumenkurven aus Abbildung 2.21 dem Arbeitsdiagramm aus Abbildung 2.22 zugeordnet werden. In der Diastole kommt es zum Öffnen der AV-Klappen und die Füllphase (F) beginnt. In

der Systole sorgt die Muskelanspannung für ein Schließen der AV-Klappe und die Anspannungsphase (A) beginnt. Sobald der Druck im Ventrikel den Systemdruck übersteigt, öffnet sich die Aortenklappe und das Blut wird aus dem Ventrikel gepresst (Austreibungsphase: AT). Danach erfolgt eine Entspannung der Muskeln. Die Diastole beginnt mit dem Schließen der Taschenklappen, wodurch die Entspannungsphase (E) eingeleitet wird. Das über die Zeit aufgetragene Arbeitsdiagramm beschreibt einen linksdrehenden Kreisprozess. Dessen Fläche ist die vom Herzen geleistete Arbeit pro Herzschlag. Das Herzschlagvolumen beträgt etwa 80 ml und die Druckdifferenz etwa 90 mmHg, dies führt zu einer geleisteten Arbeit pro Herzschlag von etwa 1 J [Golenhofen, 2006; Schmidt und Thews, 1997].

Um von dem Ventrikeldruck auf die Ventrikelspannung zu schließen, kann im einfachsten Fall die Laplacegleichung verwendet werden. Dabei wird der Ventrikel als Hohlkugel mit dem mittleren Radius r und der Wanddicke d idealisiert. Der Innendruck p sorgt für eine, nach außen gerichtete Kraft $F_{\text{außen}} = p \pi r^2$. Die Wandspannung σ hingegen führt zu einer nach innen gerichteten Kraft $F_{\text{innen}} = \sigma 2 \pi r d$. Durch Gleichsetzen der beiden Kräfte ergibt sich:

$$p = \sigma \frac{2d}{r} . \quad (2.187)$$

Diese einfache Beziehung zeigt, dass während der Kontraktion, auch bei abnehmender Wandspannung, der Druck ansteigen kann, da durch den verkleinerten Radius, bei Erhalt des Muskelvolumens, die Wanddicke zunehmen muss [Schmidt und Thews, 1997].

Die Messung des Arbeitsdiagramms erfolgt invasiv mittels eines Katheters. Dieser wird in die Herzkammer geschoben und misst dort Druck und Volumen. Aufgrund der Risiken eines solchen invasiven Eingriffes, erfolgt die Diagnose der Herzinsuffizienz heutzutage meist klinisch und echokardiografisch.

Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist durch eine Reduktion der systolischen und/oder diastolischen Funktion des Herzens charakterisiert. Sie stellt eine der häufigsten Herzleiden in Deutschland dar und ist eine mögliche Folgeerkrankung aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Ursachen sind dabei sehr verschieden und können das Herz direkt oder indirekt schädigen. So kommt es beispielsweise bei einem Herzinfarkt zu einer Verminderung oder gar einem Ausfall der Durchblutung von Teilen des

Herzmuskels. Dadurch wird die Schlagkraft des Muskels herabgesetzt bzw. es kommt zum Untergang von Muskelgewebe. Ebenfalls zu einer Schlagkraftverminderung kann es durch eine Herzmuskelentzündung kommen. Herzklappenfehler führen bei einer Insuffizienz durch Blutrückfluss zu einer Volumenmehrbelastung des Herzens. Bei einer Taschenklappen-Stenose kommt es zur vermehrten Druckbelastung der jeweiligen Kammer. Eine indirekte Schädigung kann bei Bluthochdruck entstehen. Dabei ist der arterielle Druck erhöht und das Herz muss stärker arbeiten um das Blut aus der Herzkammer zu pumpen. Langfristig kommt es zu einer kompensatorischen Verdickung des Herzmuskels, die jedoch mit einer gleichzeitigen Versteifung des Muskels einhergeht.

Die Herzinsuffizienz kann je nach Kontext der Leistungsverminderung unterschieden werden. Eine räumliche Unterteilung kann in Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz und globale Herzinsuffizienz erfolgen, eine physiologische Unterteilung dagegen in systolische Herzinsuffizienz und diastolische Herzinsuffizienz. Die Links- und Rechtsherzinsuffizienz ist dabei auf jeweils eine der Herzseiten beschränkt. Die globale Herzinsuffizienz beinhaltet eine beidseitige Beeinträchtigung der Herzleistung. Die systolische Herzinsuffizienz zeichnet sich durch eine verminderte Pumpfunktion in der Systole aus. Wohingegen die diastolische Herzinsuffizienz sich aufgrund der versteiften Herzmuskulatur durch eine gestörte Füllung in der Diastole auszeichnet. Die Folgen der Herzinsuffizienz sind unter anderem eine unzureichende Durchblutung der Organe. Bei langanhaltender Störung ist das Risiko für Kammerflimmern deutlich erhöht, was eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt.

Die bisherige Diagnostik stützt sich fast ausschließlich auf die Echokardiografie [Oh et al., 2011]. Untersuchungen mittels Elektrokardiografie, Phonokardiografie und die invasive Untersuchung mittels Herzkatheter spielen für die Diagnose eine sekundäre Rolle. Durch die Ableitung eines EKG können Veränderungen in der Reizleitung des Herzens erkannt werden. Die phonografische Untersuchung dient der Detektion von krankhaften Herzgeräuschen. Bei der Untersuchung mittels Ultraschall werden dagegen Größenveränderungen und Veränderungen der Muskelstruktur sowie Flussgeschwindigkeiten gemessen. Durch die Flussgeschwindigkeitsmessung können, unter anderem Klappeninsuffizienzen diagnostiziert werden. Ergänzend kommen die kardiale Computertomografie, kardiale Magnetresonanztomografie oder invasive Methoden wie die Herzkatheteruntersuchung (ggf. mit Herzmuskelbiopsie) zum Einsatz.

Die therapeutischen Maßnahmen setzen auf die Milderung der Symptome und

der Beseitigung der Ursachen mittels, Lifestyle-Intervention, physikalische Therapie, Arzneimittel oder operative Eingriffe wie der Implantation von Herzklappen bis hin zur Herztransplantation [Menche, 2007b, S. 715 ff.].

Die im Rahmen dieser Arbeit eingeführte Ultraschallelastografie des Herzens stellt ein weiteres nichtinvasives Diagnoseverfahren zur Klassifizierung der Herzinsuffizienz dar. Speziell die diastolische Herzinsuffizienz ist durch ihren versteiften Herzmuskel für die Elastografie von besonderem Interesse. Umgekehrt schließt die zeitharmonische Elastografie die Lücke in der Bestimmung diastolischer elastischer Kenngrößen. Somit kann eventuell die Diagnose in einem früheren Krankheitsstadium erfolgen und durch zusätzliche Parameter gesicherter erfolgen. Zusätzlich ist die zeitharmonische Elastografie zur Zeit das einzige Verfahren welches nichtinvasiv den Herzkammerdruck messen kann. Dies geschieht indirekt über die Messung der relativen Muskelspannung.

3 Experimente und Studien

Diese Kapitel widmet sich Aufbau (Kapitel 3.1), Untersuchungen, Ergebnissen und Diskussion der zeitharmonische Ultraschallelastografie an Leber (Kapitel 3.4) und Herzen (Kapitel 3.5). Vorbereitend für die Ultraschallelastografie an der Leber wird der Nachverarbeitungsalgorithmus (Kapitel 3.2) erklärt und Phantomexperimente (Kapitel 3.3) durchgeführt.

3.1 Aufbau

Die Erzeugung und die Aufnahme der Scherwellen ist sowohl für die Phantomuntersuchung als auch für die Leber- und Herzuntersuchung vergleichbar. Für die Anregung bestehen lediglich Unterschiede in der genauen Positionierung und der verwendeten Frequenzen der Vibration. Für die Leberuntersuchung wird eine multifrequente Wellenform verwendet und bei der Herzuntersuchung eine monofrequente. Die Wellenaufnahme unterscheidet sich vor allem durch die Dauer der Datenakquisition und der Messposition. Zusätzliche Erläuterungen befinden sich in den Kapiteln 3.3.3, 3.4.2 und 3.5.2.

3.1.1 Erzeugung von Scherwellen

Die Anregungseinheit zur Scherwellenerzeugung setzt sich aus Wellengenerator¹, Verstärker² und einem, in die Patientenliege eingebautem Lautsprecher³ zusammen (siehe Abbildung 3.1).

¹Tektronix AFG 3021B

²t.amp TSA 1400

³Carpower Raptor-12 Subwoofer, Nennbelastbarkeit: 1000 W RMS, Kraftfaktor: $16,5 \frac{\text{N}}{\text{A}}$

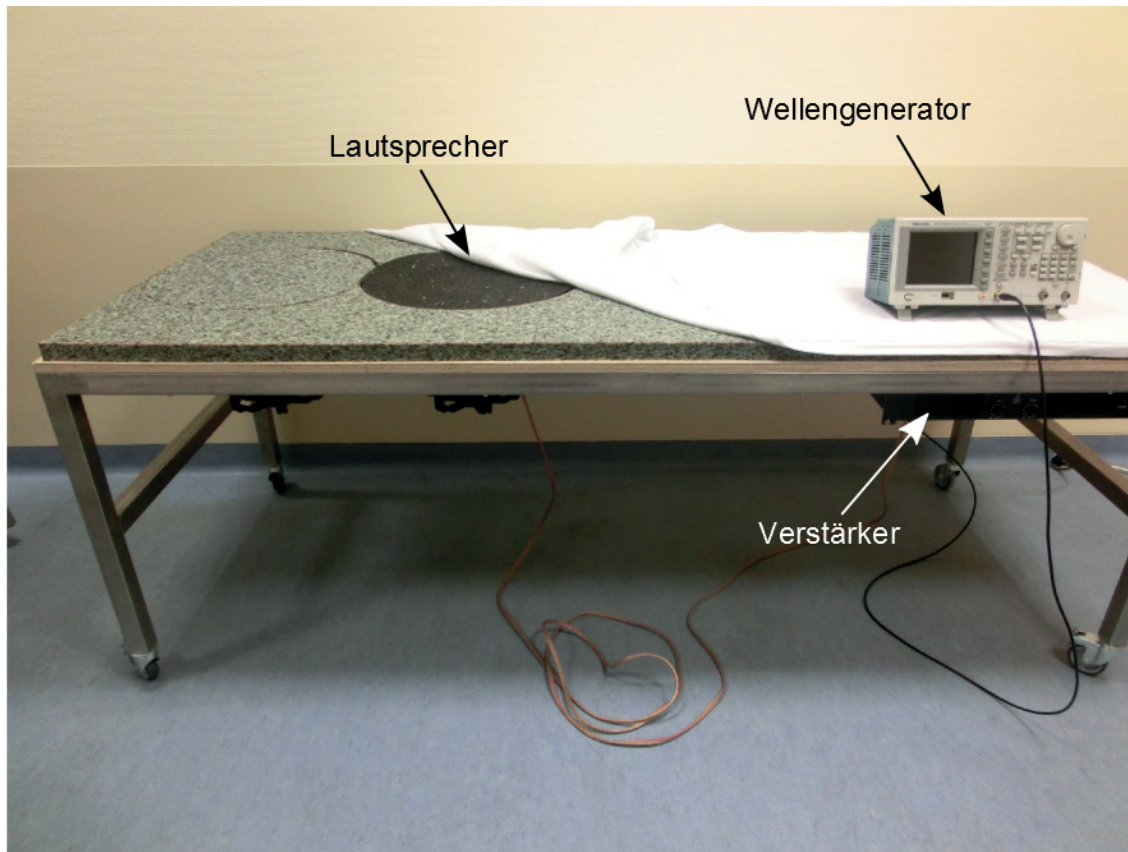


Abbildung 3.1: Die Erzeugung der Scherwellen erfolgt mit einem, in einer Patientenliege integrierten Lautsprecher. Dieser überträgt die, vom Wellengenerator gesendete Wellenform in das zu untersuchende Gewebe. Zwischen Wellengenerator und Lautsprecher befindet sich ein Verstärker.

Der Wellengenerator erzeugt das Vibrationssignal (≈ 50 Hz) und sendet es an den Verstärker. Über den Verstärker kann die genaue Stärke der Vibration manuell eingestellt werden. So muss sowohl ausreichend Wellenamplitude im Gewebe vorhanden sein als auch die Vibration vom zu Untersuchenden noch toleriert werden. Typische Amplituden sind im Bereich von $1\text{ }\mu\text{m}$ bis $200\text{ }\mu\text{m}$. Das vom Verstärker kommende Signal wandelt der Lautsprecher in mechanische Schwingungen um und überträgt sie auf das zu untersuchende Gewebe. Durch die zeitharmonische Vibration ist beim Start der eigentlichen Messung der Einschwingvorgang der Scherwellen im zu untersuchenden Gewebe bereits abgeschlossen. Durch die hohe Abtastrate der Ultraschallsignale von 1 kHz bedarf es keiner Synchronisation zwischen der Erzeugung und der Aufnahme der Scherwellen.

3.1.2 Aufnahme von Scherwellen

Die Aufnahme der Scherwellen erfolgt mittels eines Ultraschallscanners⁴ der Firma Ultrasonix⁵. Die wesentlichen Komponenten des Scanners sind der Rechner, der Ultraschallwandler⁶, die Konsole und der Monitor (siehe Abbildung 3.2).

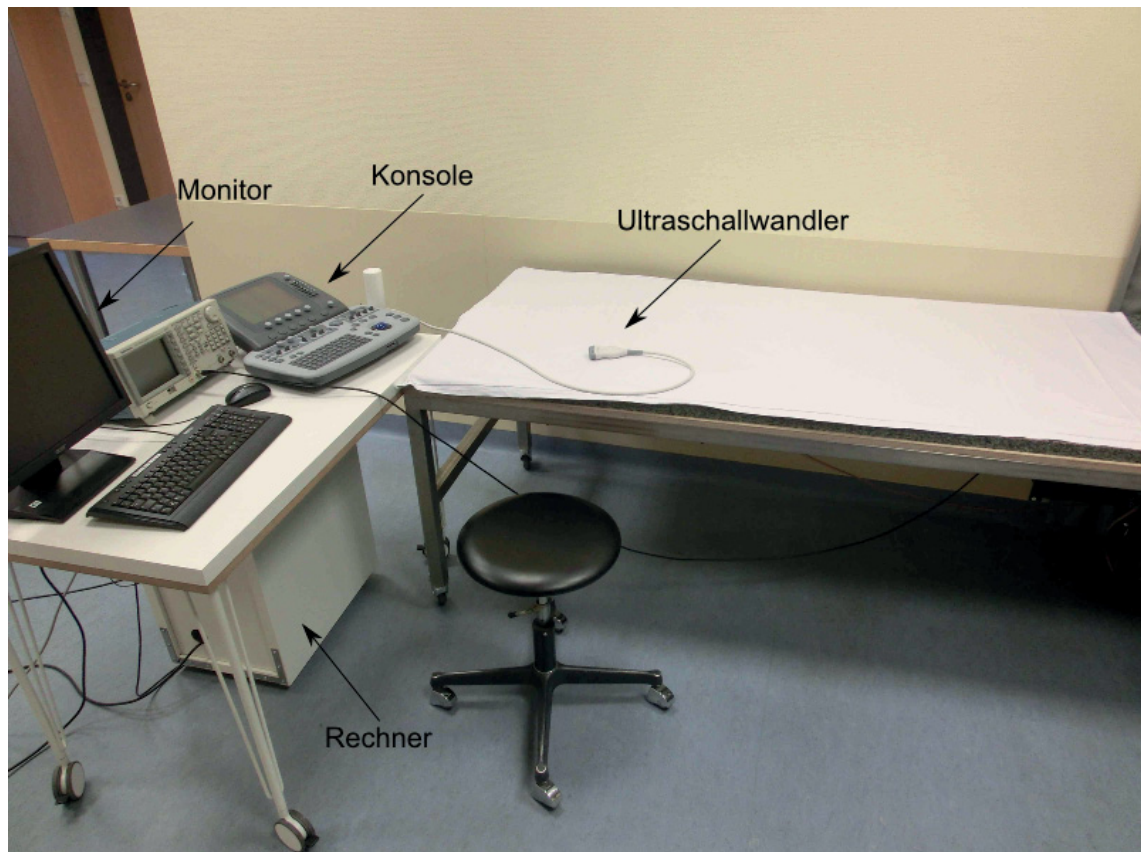


Abbildung 3.2: Die Aufnahme der Scherwellen erfolgt mittels eines Ultraschallgerätes. Die wichtigsten Komponenten sind Schallkopf, Konsole, Monitor und Rechner. Die Wellenform wird vom Wellengenerator erzeugt.

Die Positionierung des Auswahlfensters für die Aufnahme der Scherwellen erfolgt mit Hilfe des B-Modes (siehe Kapitel 2.2.3). Basierend auf dem anatomischen Bild wird der Auswahlbereich für den M-Mode individuell angepasst. Die Aufnahme des M-Modes erfolgt mit einer Ultraschallfrequenz von 1,67 MHz, einer Pulswiederholfrequenz von $PRF = 1$ kHz und wird anschließend abgespeichert. Die Abtastrate der

⁴SonixMDP ohne Gehäuse

⁵Ultrasonix USA Analogic Ultrasound, British Columbia, Kanada

⁶Schallkopf: SA4-2/24 Phased Array Transducer der Firma BK Ultrasound, Peabody, MA, USA

Ultraschallsignale ist 40 MHz.

3.2 Nachverarbeitungsalgorithmus der Leber-Ultraschallelastografie

Der Nachverarbeitungsalgorithmus der zeitharmonischen Ultraschallelastografie an der Leber berechnet aus mehreren Einzelmessungen die Gewebeinformation. Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Algorithmus wurde in der Programmiersprache MATLAB⁷ implementiert und für Phantomexperimente sowie Leberuntersuchungen angewendet. Der Algorithmus setzt multifrequenten, zeitharmonischen Scherwellen im Gewebe voraus (vgl. Kapitel 2.1.4 und 2.1.5). Diese Scherwellen werden von verschiedenen Richtungen im M-Mode in unabhängige Einzelmessungen aufgezeichnet. Die Abbildung 3.3 zeigt dabei die einzelnen Schritte zur Berechnung der Gewebeparameter aus den Einzelmessungen.

⁷MATLAB R2009a, The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts (USA)

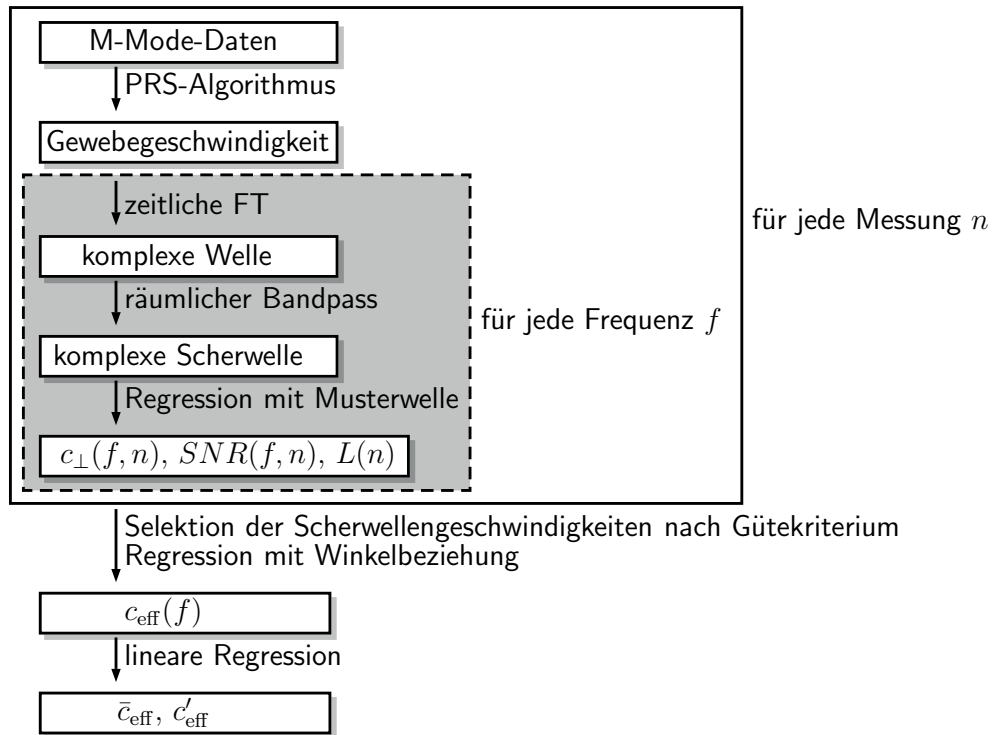


Abbildung 3.3: Flussdiagramm zur Berechnung der mechanischen Gewebekenngrößen aus n M-Mode-Messungen. Zwischenergebnisse sind in Rechtecken dargestellt und die mathematischen Operationen neben den Pfeilen. Die Berechnung der Gewebegeschwindigkeit und der Länge des Auswahlfensters $L(n)$ erfolgt für jede Einzelmessung n . Die Bestimmung der frequenzabhängigen Scherwellengeschwindigkeit $c_{\perp}(f, n)$ und des $SNR(f, n)$ erfolgt zudem für jede Anregungsfrequenz f separat. Nach dem Auswerten aller Einzelmessungen erfolgt die Berechnung der effektiven Scherwellengeschwindigkeit $c_{\text{eff}}(f)$ und deren Mittelwert \bar{c}_{eff} und Anstieg über die Frequenzen c'_{eff} .

Die einzelnen Schritte werden unterschiedlich oft ausgeführt. Die Aufnahme der M-Mode-Daten, die Anwendung des PRS-Algorithmuses und die Bestimmung der Länge des M-Modes $L(n)$ für jede Einzelmessung n erfolgt nur einmal. Der Prozess zur Bestimmung von Scherwellengeschwindigkeit $c_{\perp}(f, n)$ und $SNR(f, n)$ (*Signal to Noise Ratio*, Signal zu Rausch Verhältnis) wird jedoch nicht nur für jede Einzelmessung, sondern auch für jede Vibrationsfrequenz f einzeln bestimmt. Die letztendlich bestimmte Gewebekenngröße ist die frequenzabhängige effektive Scherwellengeschwindigkeit $c_{\text{eff}}(f)$ oder weiter reduziert, deren Mittelwert \bar{c}_{eff} und Anstieg c'_{eff} . Im Folgenden

werden die einzelnen Punkte aus der Abbildung 3.3 näher erläutert.

3.2.1 Berechnung der Gewebegeschwindigkeit

Grundlage für die Berechnung des Gewebeversatzes ist der PRS-Algorithmus [Pesavento et al., 1999]. Aus dem Versatz und der Aufnahme Frequenz PRF wird die Gewebegeschwindigkeit ermittelt.

PRS-Algorithmus Der PRS-Algorithmus (*phase root seeking*) berechnet unter Verwendung der Oszillationen der Ultraschallsignale den Tiefenversatz u zweier A-Scan-Linien. Diese beiden A-Scans sind demnach zwei eindimensionale Funktionen $a(x)$ und $b(x)$ des Ortes x deren Grundwellenzahl die Ultraschallwellenzahl k_{US} ist. Sie können vereinfacht als mit der Amplitude A modulierte Kosinuswelle $a(x) \approx A(x) \cos(k_{US} x + \phi_a)$ betrachtet werden. Sind die beiden A-Scans dabei entweder zeitlich oder räumlich benachbart, können Verzerrungen vernachlässigt werden. a und b sind demnach nur um den Abstand u versetzt: $a(x) \approx b(x - u)$ (siehe Abbildung 3.4).

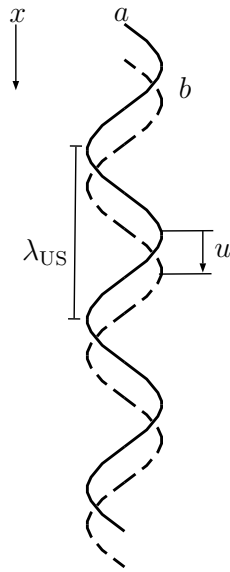


Abbildung 3.4: Schematische Darstellung der Ausgangssituation für den PRS-Algorithmus. Die Signale a und b oszillieren mit der Wellenlänge λ_{US} über die Tiefe x . Beide Signale sind aufgrund enger zeitlicher oder räumlicher Beziehung näherungsweise identisch, aber um u versetzt. Der PRS-Algorithmus berechnet aus a und b iterativ den Versatz u .

Zur Versatzberechnung werden zu den reellen Signalen a und b ihre, mittels der Hilberttransformation um π phasenversetzten Signale als Imaginärteil addiert. Aus den reellen Funktionen a und b werden dadurch komplexe Funktion der Gestalt $a^*(x) = A(x) e^{i(k_{\text{US}} x + \phi_a)}$ und für b analog. Die komplexe Metrik, in Abhängigkeit des aktuellen Versatzes u_{ni} ist wie folgt definiert:

$$\langle a^*, b^* \rangle(u_{ni}) = \int_{-\infty}^{\infty} \bar{a}^*(x) b^*(x - u_{ni}) dx . \quad (3.1)$$

Im Weiteren wird der Phasenwinkel der komplexen Metrik verwendet. Dieser ist negativ wenn $u < u_{ni}$, positiv wenn $u > u_{ni}$ und 0 wenn $u = u_{ni}$. Somit kann über die Nullstellensuche der tatsächliche Versatz bestimmt werden. Dazu wird die iterative Newton-Raphsonsche Methode verwendet. Begonnen wird mit der Annahme $u_0 = 0$ und für die ni -te Iteration berechnet sich u_{ni+1} , unter Zuhilfenahme der Ultraschallkreisfrequenz ω_{US} zu

$$u_{ni+1} = u_{ni} - \frac{\arg\{\langle a^*, b^* \rangle(u_{ni})\}}{\omega_{\text{US}}} . \quad (3.2)$$

Wobei nach jeder Iteration die komplexe Funktion b um den Versatz u_{ni+1} neu interpoliert wird. Somit ist es möglich, den Versatz im Sub-Pixelbereich (die axiale Pixelgröße beträgt etwa $19 \mu\text{m}$) aufzulösen. Bei Vorversuchen hat sich gezeigt, dass die Genauigkeit der Versatzberechnung ab einer $ni = 6$ praktisch unverändert bleibt. Das Optimum für Geschwindigkeit und Genauigkeit liegt jedoch bei $ni = 3$ [Pesavento et al., 1999].

Ausgehend von einem M-Mode-Datensatz, wird nun die Gewebegeschwindigkeit berechnet. Der M-Mode ist mit einer $PRF = 1 \text{ kHz}$ über eine Zeit von 1 s aufgenommen. Eine Spalte des M-Modes erstreckt sich dabei über eine Tiefe L von bis zu 150 mm und wird mit einer Samplerate $Sps = 40 \text{ MHz}$ abgetastet. In Abbildung 3.5 ist ein M-Mode Ausschnitt einer Einzelmessung dargestellt.

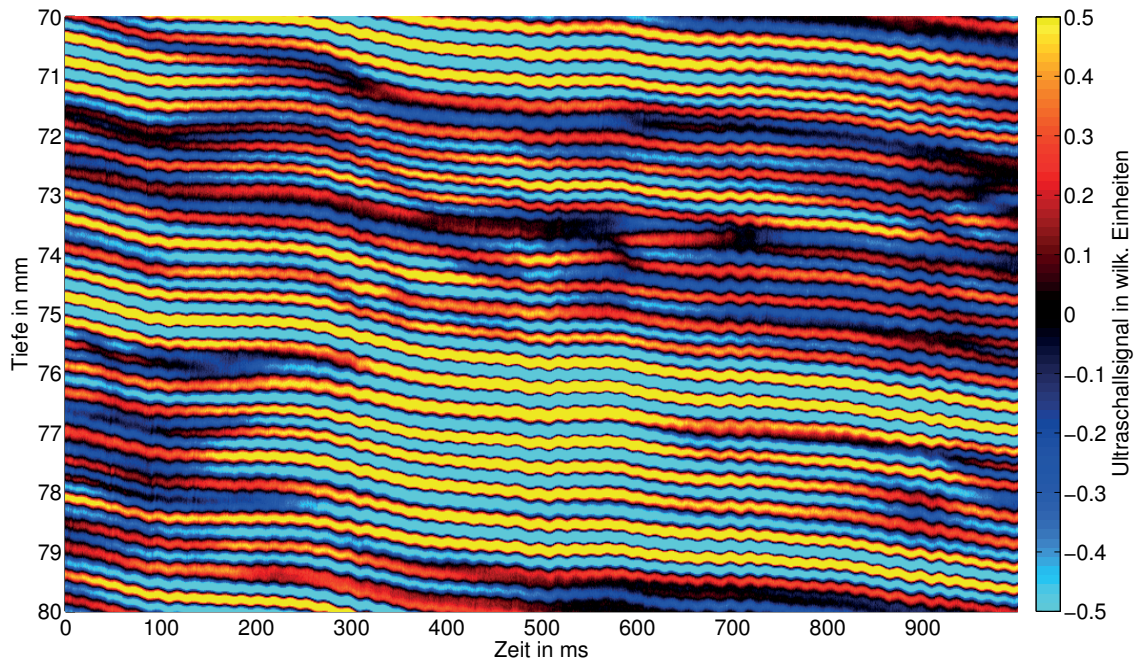


Abbildung 3.5: Tiefenausschnitt des M-Modos einer Lebermessung. Dargestellt sind die Ultraschallwellen und nicht deren Amplitude wie in der Bildgebung üblich. Die feine, sinusförmige Verschiebung über die Zeit ist das Resultat der externen Vibrationsanregung.

Um eine Ortsauflösung für den Versatz zu erhalten, wird der Algorithmus für mehrere kleine Tiefenfester angewendet. Von den M-Mode-Daten wird ein kleiner Tiefenbereich von 2 Ultraschallwellenlängen ($924\text{ }\mu\text{m}$) betrachtet. Durch anschließendes Verschieben des Tiefenfensters um $1/4$ der Ultraschallwellenlängen und erneuter PRS-Berechnung, entsteht eine tiefen- und zeitaufgelöste Verschiebung $u(x, t)$. Diese Verschiebung kann durch multiplizieren mit der PRF in die Gewebegeschwindigkeit $\dot{u}(x, t)$ ungerechnet werden. Der Algorithmus kann nur die Komponente der Gewebegeschwindigkeit erfassen, welche in Tiefenrichtung zeigt (siehe Abbildung 3.6).

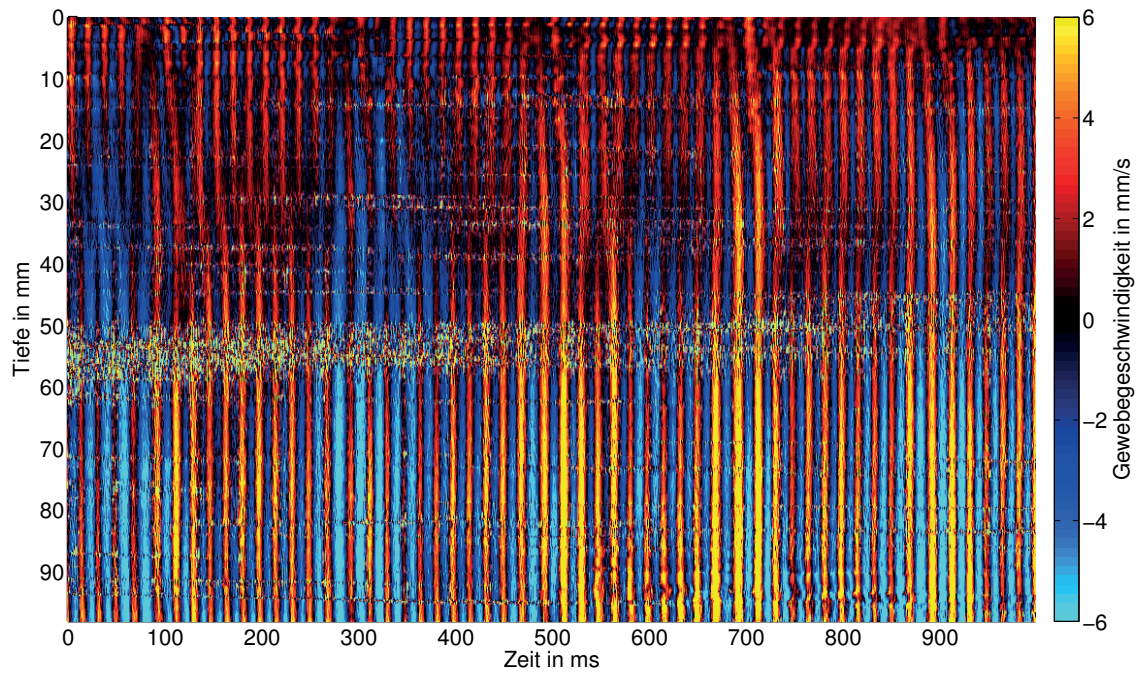


Abbildung 3.6: Die tiefen- und zeitaufgelöste Gewebegeschwindigkeit für die Lebermessung aus Abbildung 3.5. Die erfasste Komponente der Gewebegeschwindigkeit ist in Tiefenrichtung. Durch die farblich kodierte Richtung und Höhe der Scherwellengeschwindigkeit ist sowohl die höchste Anregungsfrequenz von 60 Hz, als auch die Frequenz der Gesamtschwingung von 5 Hz zu erkennen. Im Tiefenbereich von 50 mm bis 60 mm befindet sich ein Lebergefäß, wodurch die Geschwindigkeitsberechnung stark verrauscht ist.

Das in Abbildung 3.6 zu sehende zeitliche Muster, entsteht durch die überlagerte Anregung mit den Frequenzen 30 Hz, 35 Hz, 40 Hz, ..., 60 Hz (vgl. Kapitel 3.1.1). Die Periodizität in Zeitrichtung von 200 ms entspricht dem größter gemeinsamer Teiler (5 Hz) der verwendeten Anregungsfrequenzen. Die hochfrequente Oszillation in Zeitrichtung wird durch die höchste Anregungsfrequenz von 60 Hz verursacht.

3.2.2 Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit

Aus der tiefen- und zeitabhängigen Gewebegeschwindigkeit wird nun für jede Frequenz f die Scherwellengeschwindigkeit (SG) und das SNR bestimmt. Dabei wird eine zeitliche FT (*Fourier transformation*) auf jede Zeilen (Tiefe) angewendet und die

gewünschte Frequenz f extrahiert.

$$\tilde{u}(x, f) = \frac{1}{1 \text{ s}} \int_{t=0}^{t=1 \text{ s}} \dot{u}(x, t) [\cos(2\pi f t) + i \sin(2\pi f t)] dt \quad (3.3)$$

Da $\tilde{u}(x, f)$ die Fouriertransformierte der Geschwindigkeit ist, bedarf es zur Umrechnung in die tatsächliche Auslenkung, noch der Normierung durch $\frac{\partial}{\partial t} \sin(2\pi f t) = 2\pi f \cos(2\pi f t)$. Die komplexe Welle $u^*(x, f)$ hat die Einheit Meter und berechnet sich damit zu

$$u^*(x, f) = \frac{\tilde{u}(x, f)}{2\pi f} . \quad (3.4)$$

Als Beispiel ist die sich aus Abbildung 3.6 ergebende komplexe Welle $u^*(x, f = 50 \text{ Hz})$ in Abbildung 3.7 dargestellt.

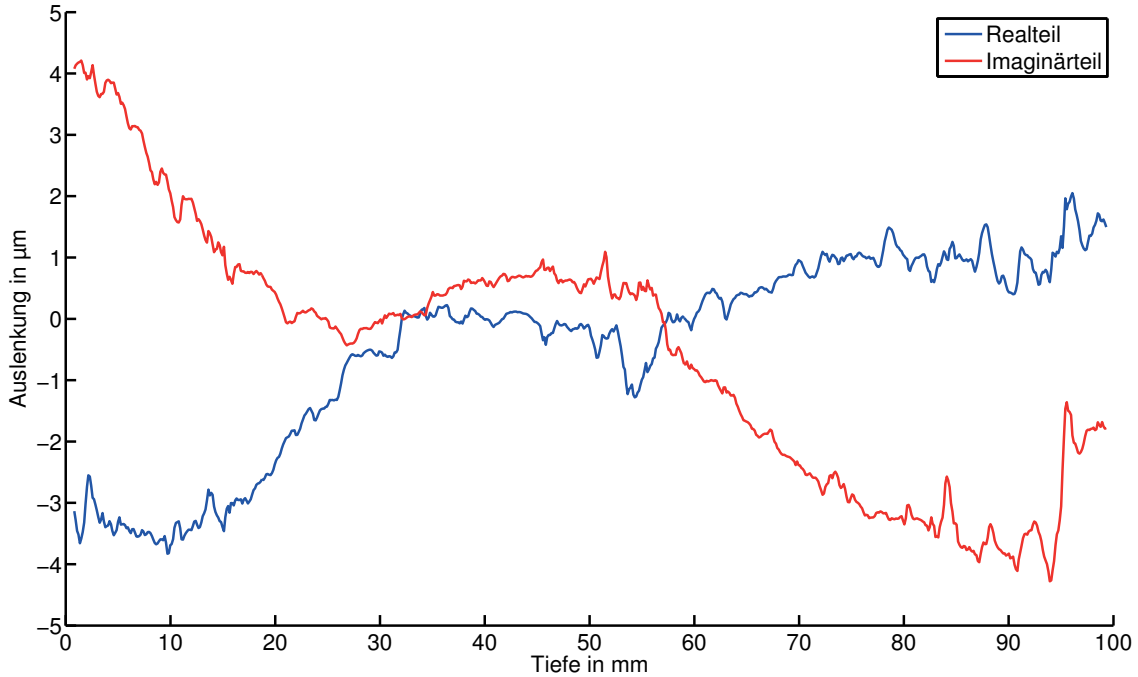


Abbildung 3.7: Dargestellt ist der Real- und Imaginärteil der sich durch die FT aus Abbildung 3.6 ergebenden komplexen Welle bei 50 Hz. Die komplexe Welle besteht aus hochfrequentem Rauschen, der eigentlichen Scherwelle und einem niederfrequenten Untergrund. Die Wellenlänge der Scherwelle beträgt etwa 56 mm. Der langwellige Trend - vor allem im Imaginärteil, ist ein Artefakt durch reflektierende Scherwellen, Organbewegungen und Schallkopfbewegungen.

Die komplexe Welle setzt sich neben der propagierenden Scherwelle auch aus der Kompressionswelle, Gewebebewegungen, Rauschen und Artefakten durch reflektierte und stehende Wellen bei der Auswertefrequenz f zusammen. Dabei hat die Kompressionswelle aufgrund ihrer hohen Geschwindigkeit sehr große Wellenlängen $\lambda_{\text{Komp}} \gg \lambda_{\text{Scher}}$ und das Rauschen kleine $\lambda_{\text{Rausch}} < \lambda_{\text{Scher}}$. Ein Trend der Kompressionswellenamplitude wirkt sich dabei als langwellige Offsetmodulation $\lambda_{\text{Offset}} > \lambda_{\text{Scher}}$ der Scherwelle aus. Um die Scherwelle von diesen Einflüssen zu separieren wird eine räumliche Faltung mit der Funktion

$$FK(x, f) = \frac{x}{\sigma^2 \sqrt{2\pi}} e^{\frac{1}{2} \left(1 - \left(\frac{x}{\sigma}\right)^2\right)} \quad (3.5)$$

angewendet. Der Faltungskern $FK(x)$ ist eine nach dem Ort x abgeleitete Gaußsche Glockenkurve⁸ und entspricht im k -Raum einer Bandpassfilterung. Das Maximum im k -Raum beträgt dabei 1 und befindet sich bei der Wellenzahl $k = \frac{2\pi}{\sigma}$. Der Faltungskern hat jedoch gegenüber der Multiplikation im k -Raum den entscheidenden Vorteil, dass er nicht durch die Bedingung ganzzahliger Wellenlängen beeinträchtigt wird. Zudem ist die räumliche Auflösung wesentlich besser als die Auflösung im k -Raum. Daher ist die Kernelfunktion wesentlich feiner aufgelöst als etwa der entsprechende Filter im k -Raum. Der Nachteil des Kernels ist die Behandlung der Faltungsoperation am Rande des Messbereiches. Dieses Problem wird durch die Erweiterung der komplexen Welle mit ihrer am Rand gespiegelten Welle gelöst. Der Parameter zur Einstellung des Filterkernels wurde empirisch bestimmt und ist frequenzabhängig $\sigma = \frac{1,25}{2\pi f} \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Beispielhaft ist die sich aus der Faltung mit der komplexen Welle aus Abbildung 3.7 ergebende komplexe Scherwelle $u_{\text{Scher}}^*(x)$ in Abbildung 3.8 dargestellt.

⁸Gaußsche Glockenkurve: $\frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x}{\sigma}\right)^2}$

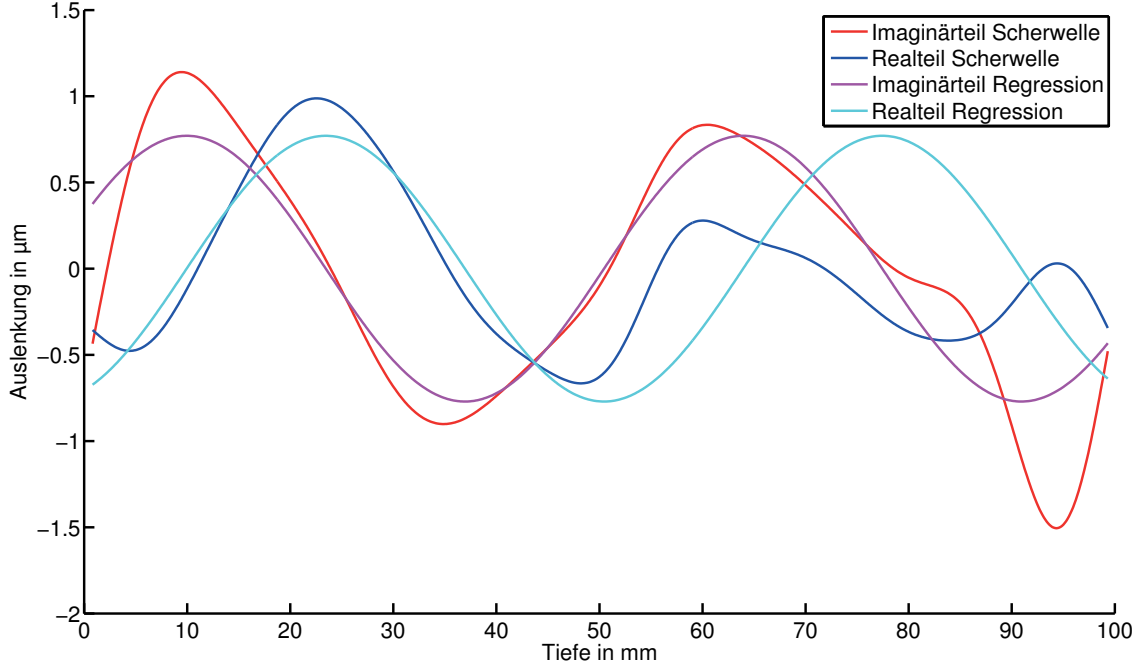


Abbildung 3.8: Dargestellt ist die komplexe Scherwelle und deren Regression. Die komplexe Scherwelle ergibt sich durch die Faltung der Gleichung (3.5) mit der komplexen Welle aus Abbildung 3.7. Die Regression ermittelt eine Scherwellengeschwindigkeit von $c(50 \text{ Hz}) = 2,78 \frac{\text{m}}{\text{s}}$

Die Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit erfolgt über die Regression mit einer idealen propagierenden Scherwelle der Form

$$u_{\text{Reg}}^*(x) = A e^{i(kx + \phi)} + C^* . \quad (3.6)$$

Die Regressionsparameter sind dabei die Amplitude A , die Wellenzahl k , der Phasenwinkel ϕ und ein komplexer Offset C^* . Die Optimierung dieser Parameter erfolgt über das Downhill-Simplex-Verfahren[Nelder und Mead, 1965]. Als Metrik wird der besseren Stabilität wegen die L1-Norm (die Summe der Betrags-Residuen $R^*(x, f) = u_{\text{Scher}}^*(x) - u_{\text{Reg}}^*(x)$) verwendet:

$$L1(f) = \sum_x [|\text{Re}\{R^*(x, f)\}| + |\text{Im}\{R^*(x, f)\}|] . \quad (3.7)$$

Die sich ergebende Regressionsfunktion $u_{\text{Reg}}^*(x)$ ist in Abbildung 3.8 dargestellt. Zur späteren Einschätzung der Signal- und damit auch Regressionsqualität wird das

SNR berechnet:

$$SNR(f) = \frac{\sum_x \left[|\operatorname{Re}\{A e^{i(kx+\phi)}\}| + |\operatorname{Im}\{A e^{i(kx+\phi)}\}| \right]}{L1(f)}. \quad (3.8)$$

3.2.3 Berechnung der Gewebekenngrößen

Nachdem für alle Messungen die M-Mode-Länge $L(n)$ und für alle Frequenzen und Messungen die Scherwellengeschwindigkeit c und das SNR berechnet wurden, kann daraus die effektive Scherwellengeschwindigkeit bestimmt werden.

Dazu werden zuerst alle Scherwellengeschwindigkeiten, deren zugehöriges SNR unter dem empirisch bestimmten Schwellwert von 0,65 liegen, entfernt. Dieser Schwellwert ist das Optimum aus den idealen Schwellwerten für alle untersuchten Patienten und Probanden. Zudem haben Tests mit nachträglich verkleinerten Messfenstern der aufgenommenen Daten gezeigt, dass die Regression der Scherwelle nur richtige Ergebnisse liefert, wenn die Wellenlänge der Scherwelle kleiner als der Messbereich ist. Wird das Messfenster kleiner als die tatsächliche Wellenlänge gewählt, kommt es zu einer zunehmenden Unterschätzung der ermittelten Wellenlänge. Daher werden alle Scherwellenlängen die größer als das 1,5-fache⁹ des Messbereiches sind, in der weiteren Verarbeitung nicht berücksichtigt. Die Abbildung 3.9 zeigt das Resultat einer Gesamtuntersuchung der Leber eines gesunden Probanden.

⁹Der Wert 1,5 wurde empirisch bestimmt.

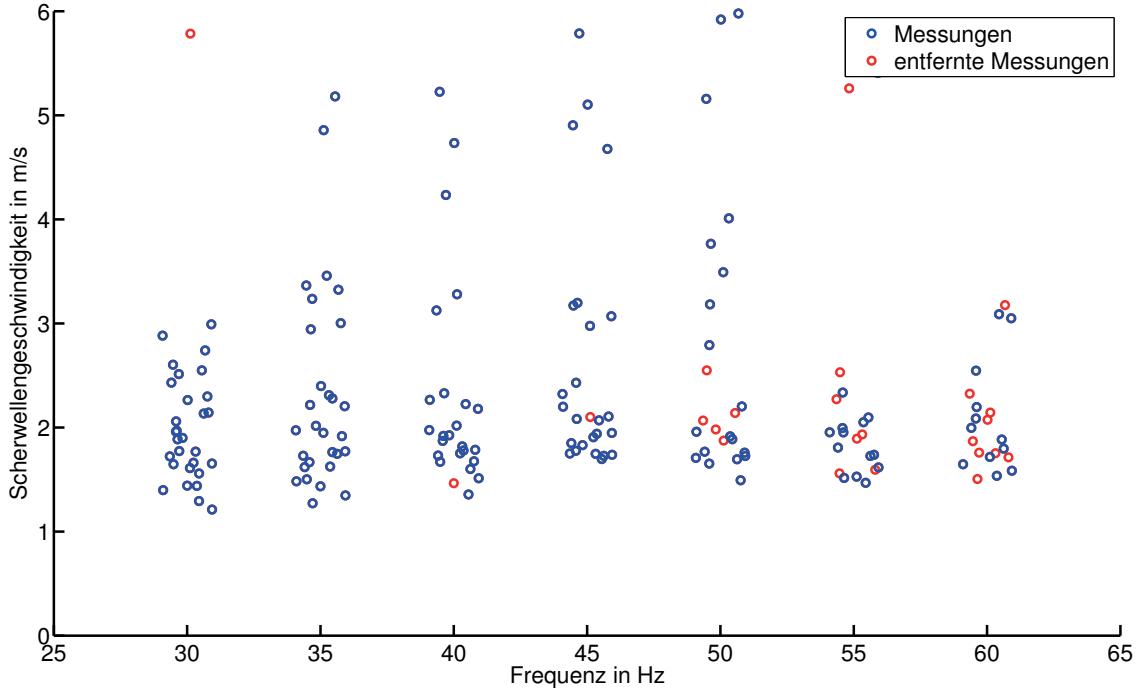


Abbildung 3.9: Gezeigt ist das Resultat einer Leberuntersuchung im gesunden Probanden. Die Scherwellengeschwindigkeiten für alle 7 Frequenzen und alle Messungen sind als blauen Kreise dargestellt. Zur besseren Übersicht sind die Kreise um ihre jeweilige Frequenzposition leicht gestreut. Die Geschwindigkeiten deren zugehöriges SNR unter 0,65 liegt, sind rot markiert und werden bei der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt. Die Frequenzabhängigkeit der aussortierten Messungen ist dem erhöhten Rauschen bei hohen Frequenzen geschuldet.

Die n Einzelmessungen haben bezüglich der Richtung der Scherwellenpropagation einen unbekannten Winkel θ . Dies führt nach Abbildung 3.10 zu einer Unterschätzung der gemessenen Wellenzahl k_{\perp} gegenüber der effektiven Wellenzahl $k_{\perp, \text{eff}}$.

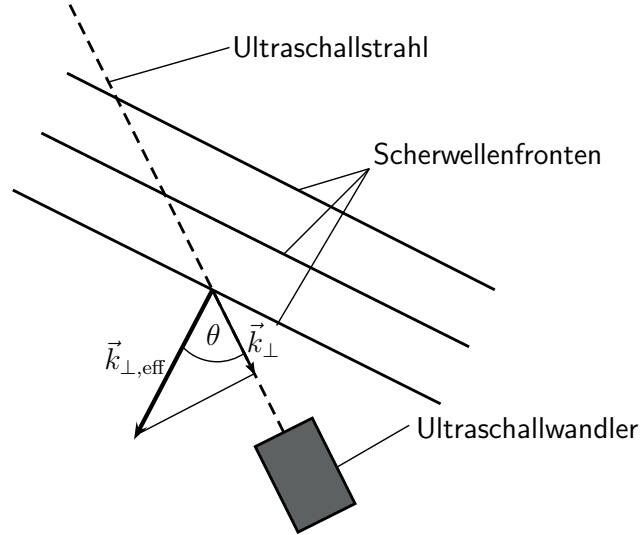


Abbildung 3.10: Aufgrund des Winkels θ zwischen Ultraschallstrahl und Wellenvektor, kommt es zur Unterschätzung der gemessenen Wellenzahl k_{\perp} gegenüber der effektiven $k_{\perp, \text{eff}}$. Diese Unterschätzung ist winkelabhängig.

Diese Unterschätzung ist winkelabhängig und hat die Form

$$k_{\perp} = k_{\perp, \text{eff}} \cos(\theta) . \quad (3.9)$$

Unter der Annahme einer gleich verteilten Winkelabtastung, kann aus den gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten die effektive Scherwellengeschwindigkeit bestimmt werden. Dazu werden die Scherwellengeschwindigkeiten in Wellenzahlen umgerechnet und nach ihrem Betrage absteigend sortiert. Um nun $k_{\perp, \text{eff}}$ zu bestimmen, wird mit der Gleichung (3.9) unter Minimierung der L1-Norm die Regression durchgeführt (Abbildung 3.11).

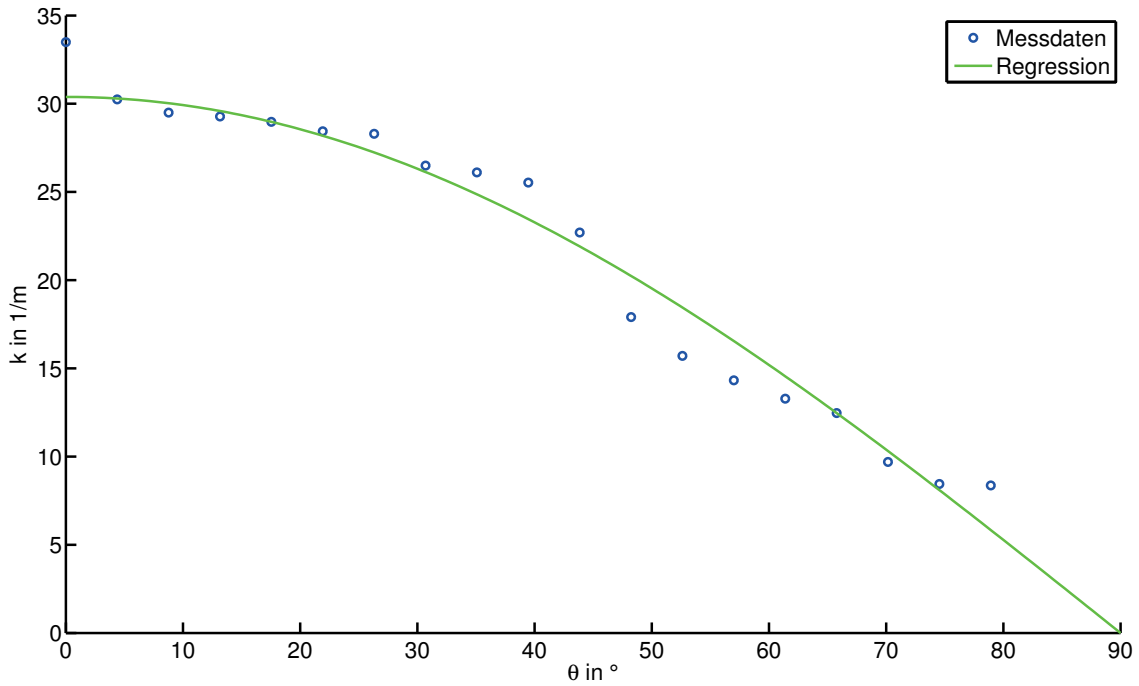


Abbildung 3.11: Gezeigt ist die Regression der winkelabhängigen Wellenzahlen für die Leber-Messungen aus Abbildung 3.9 bei 50 Hz. Wenn die Bedingung einer äquidistanten Winkelabtastung nicht erfüllt ist, ergibt sich eine Modulation der Messdaten über θ . Dadurch kommt es zu einer nicht optimalen Anpassung der Regression an die Messdaten. Die Regression erlaubt den bestmöglichen Ausgleich der Modulationen nach Gleichung (3.9) und ergibt in diesem Beispiel eine effektive Wellenzahl von $30,4 \frac{1}{m}$ und den maximalen Winkel von $\theta_{\max} = 79^\circ$.

Als Regressionsparameter dienen dabei die effektive Wellenzahl und der maximale Messwinkel $\theta_{\max} < 90^\circ$. Die sich ergebenden effektiven Wellenzahlen werden wieder in Scherwellengeschwindigkeiten umgerechnet (Abbildung 3.12).

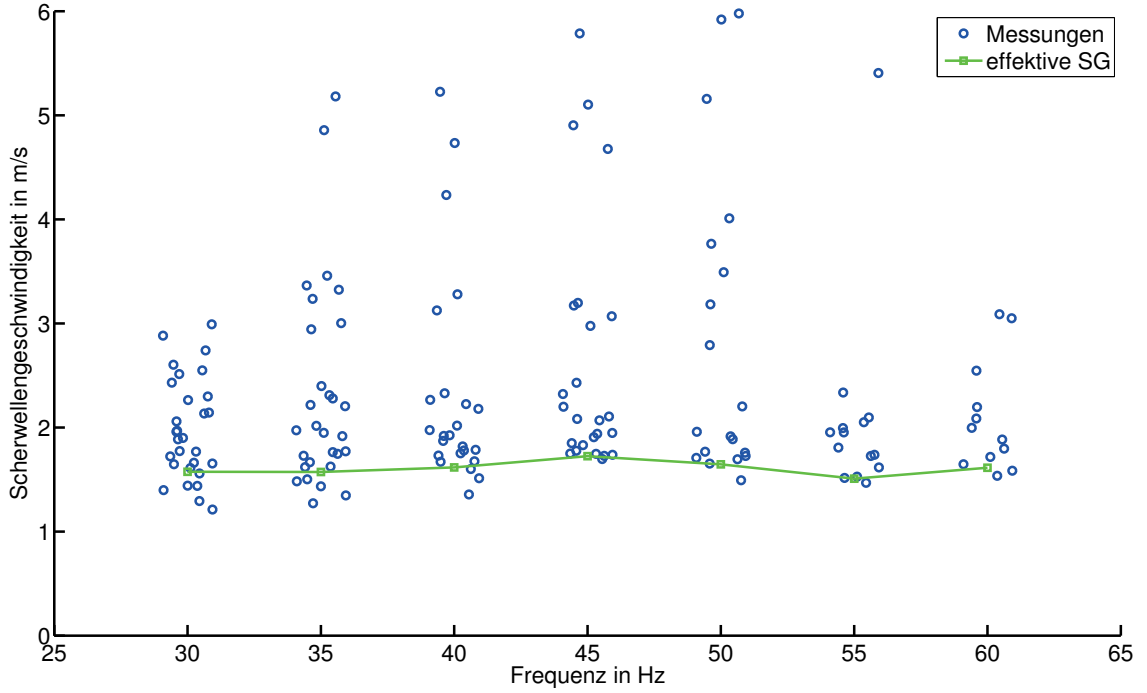


Abbildung 3.12: Die aus Abbildung 3.9 verbleibenden Scherwellengeschwindigkeiten (SG) sind als blaue Kreise dargestellt. Die über die Regression nach Gleichung (3.9) bestimmten effektiven Scherwellengeschwindigkeiten sind als grüne Quadrate gekennzeichnet. Die zugehörigen Fehlerbalken sind aus Gründen der besseren Übersicht nicht mit eingezeichnet.

Bei Betrachtung der effektiven Scherwellengeschwindigkeiten aus Abbildung 3.12 liegt es nahe, eine weitere Reduzierung des Frequenzverhaltens der effektiven Scherwellengeschwindigkeit $c_{\text{eff}}(f)$ durch eine lineare Regression unter Minimierung der L1-Norm durchzuführen. Daher ergibt sich ein Mittelwert $\bar{c}_{\text{eff}} = (1,6 \pm 0,8) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und Anstieg $c'_{\text{eff}} = (2,9 \pm 1,3) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$. Der Anstieg muss aus physikalischer Sicht immer positiv sein, daher wird bei der linearen Regression auch kein negativer Anstieg zugelassen. Durch die Limitation, dass die Wellenlänge kleiner als das Messfenster sein muss, kann es zu einer Verzerrung der Endergebnisse kommen. Diese Verzerrung kann mit der Bedingung eingeschätzt werden, dass der Mittelwert \bar{c}_{eff} kleiner als die maximal mögliche Scherwellengeschwindigkeit bei 30 Hz ist:

$$\bar{c}_{\text{eff}} < 30 \text{ Hz median}(L_n) . \quad (3.10)$$

Wenn Gleichung (3.10) verletzt ist, kommt es bezüglich der tatsächlichen Werte zu einer Unterschätzung des Mittelwertes und zu einer Überschätzung des Anstiegs.

3.3 Phantomexperimente der Leber- Ultraschallelastografie

Die in diesem Kapitel vorgestellten Phantomexperimente dienen der Vorbereitung für die spätere Leber-Ultraschallelastografie. Hierbei wird vor allem die Geometrie des Wellenfeldes in Relation zur Ultraschallrichtung analysiert und mit einer Simulation verglichen.

3.3.1 Agar-Phantom

Das Phantom dient der Parameter-Optimierung für die späteren Leberuntersuchungen und sollte vergleichbare mechanischen Eigenschaften wie Lebergewebe aufweisen. Ein Agar-Phantom mit einem Agargehalt¹⁰ von 0,75 Masseprozent erfüllt diese Bedingungen. Suspensierte Maisstärke mit 1 Masseprozent wird zur Erhöhung der Echogenität des Phantoms zugesetzt. Als Grundmaterial besteht das Phantom aus 98,25 Masseprozent aus Wasser. Zur Phantomherstellung wird Agar in kochendes Wasser gelöst. Nach dem Abkühlen bis kurz über dem Gelpunkt von etwa 45 °C wird Stärke untergerührt und das noch flüssige Phantom in die Phantomform gegossen. Die Zugabe der Stärke nahe des Gelpunkt verhindert ein Lösen der suspendierte Stärke. Die Stärkemoleküle dienen als mikroskopische Streuzentren und erhöhen die Echogenität des Phantoms (vgl. Kapitel 2.2.1). Die verwendete Form ist in Abbildung 3.13 gezeigt.

¹⁰Agar (ein Galactose-Polymer) der Firma Fluka Chemie GmbH

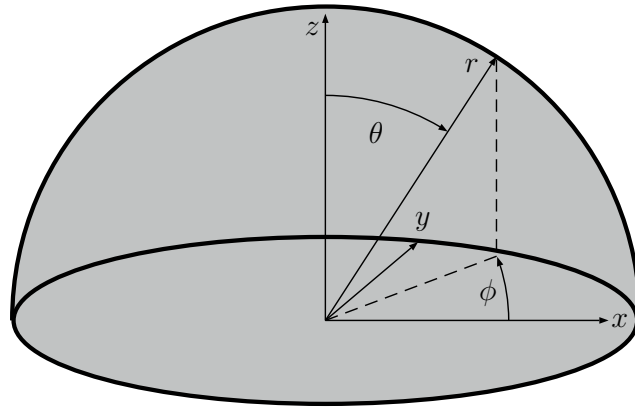


Abbildung 3.13: Die Phantomform für das Agar-Phantom ist eine Halbkugel mit einem Durchmesser von 25,5 cm. Es besteht aus 0,75 Masseprozent Agar, 1 Masseprozent Stärke und 98,25 Masseprozent Wasser. Das kartesische und Kugelkoordinatensystem ist für die spätere Referenzierung der Richtungen mit dargestellt.

Das Halbkugel-Phantom hat einen Durchmesser von 25,5 cm und ein Volumen von $\approx 4,31$. Nach einer Aushärtungszeit von 24 h bei Raumtemperatur wird die Form abgenommen und das Phantom kann untersucht werden.

3.3.2 Wellensimulation

Zur Vorhersage der Wellenausbreitungen im Agar-Phantom wird eine Wellensimulation erstellt. Dabei werden die experimentellen Voraussetzungen der Phantomexperimente simuliert. Von besonderem Interesse ist dabei die genaue Geometrie der sich im Phantom ausbreitenden Scherwellen. Dies ist vor allem für die späteren Messpositionen des Ultraschallkopfes wichtig. Die Anregung für die Untersuchung des Agar-Phantom erfolgt über die Anregungsplatte auf der sich das Phantom befindet. Diese Platte liegt in der x - y -Ebene (vgl. Koordinatensystem in Abbildung 3.13) und vibriert in z -Richtung. Für die Simulation wird die in Kapitel 2.1.4 berechnete Formel für die Punktquelle (2.91) verwendet. Diese Einzelpunktquellen werden numerisch über die Platte integriert. Die verwendeten Parameter sind: Dichte $\rho = 1000 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$, Vibrationsfrequenz $f = 45 \text{ Hz}$ bzw. $f = 90 \text{ Hz}$, Scherwellengeschwindigkeit $c_{\perp} = 2,2 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und Kompressionswellengeschwindigkeit $c_{\parallel} = 1540 \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Aus Symmetriegründen muss nur die Auslenkung für die x - z -Ebene betrachtet werden. Ebenfalls gibt es aus Symmetriegründen in dieser Ebene keine y -Auslenkung. Die Ränder des Phantoms

werden dabei als nicht reflektierend angenommen. Das Ergebnis der Simulation für $f = 45$ Hz ist in Abbildung 3.14 gezeigt und das für $f = 90$ Hz in Abbildung 3.15.

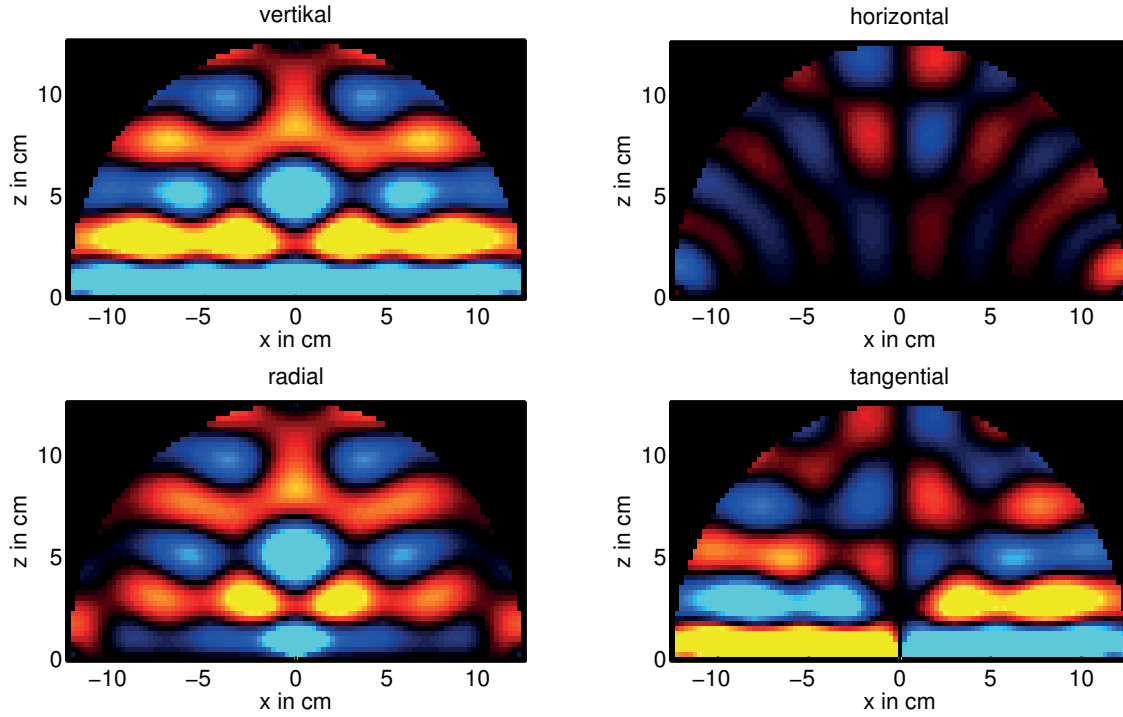


Abbildung 3.14: Das Ergebnis der Simulation mit einer Anregungsfrequenz von 45 Hz der Bodenplatte. Dargestellt sind die farblich kodierten Auslenkungen zu einem Zeitpunkt (Rottöne in positive Richtung und Blautöne in negative Richtungen). Gezeigt werden die vertikale (z -Richtung) und horizontale (x -Richtung) Auslenkungskomponente und deren komplementäre radiale (r -Richtung) und tangential (θ -Richtung) Komponente.

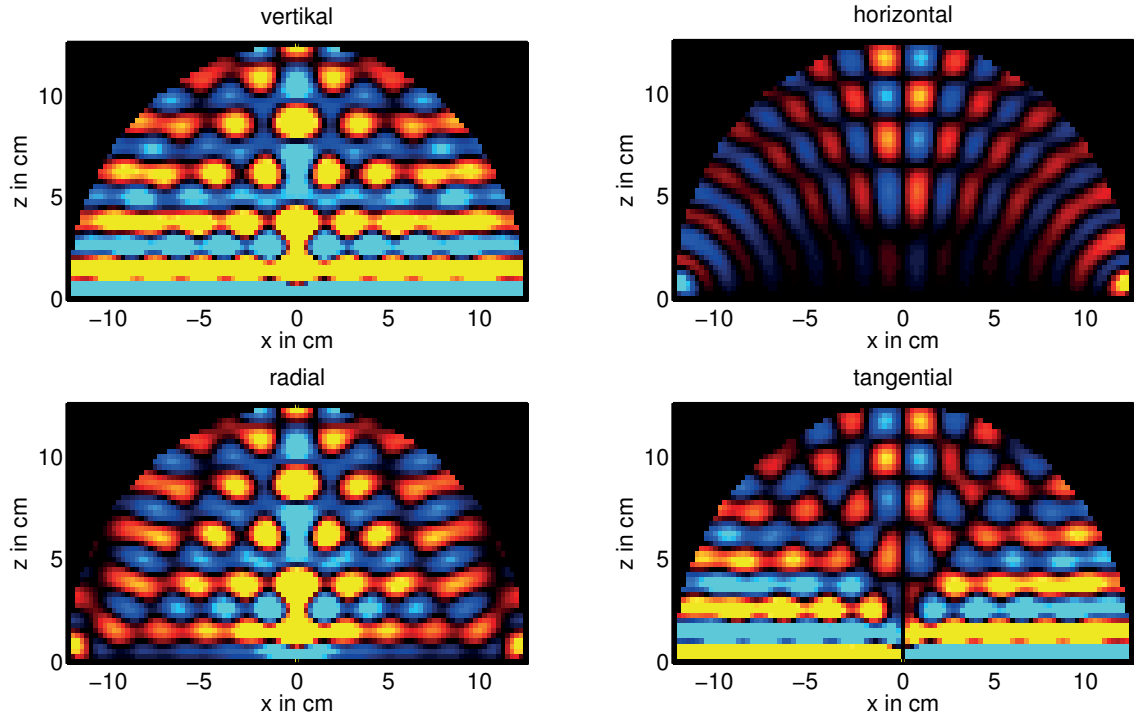


Abbildung 3.15: Das Ergebnis der Simulation mit einer Anregungsfrequenz von 90 Hz der Bodenplatte. Dargestellt sind die farblich kodierten Auslenkungen zu einem Zeitpunkt (Rottöne in positive Richtung und Blautöne in negative Richtungen). Gezeigt werden die vertikale und horizontale Auslenkungskomponente und deren komplementäre radiale und tangential Komponente.

Aus den Simulationen ist zu erkennen, dass für diese spezielle Geometrie der Wellenvektor der Scherwelle fast ausschließlich in z -Richtung zeigt. Werden nun radiale Messungen für verschieden Winkel θ vorgenommen, ist die Unterschätzung des gemessenen Scherwellenvektors k_{\perp} gegenüber dem effektiven $k_{\perp,\text{eff}}$ vom Winkel θ abhängig und lässt sich durch die Gleichung (3.9) aus Kapitel 3.2.3 beschreiben. Lediglich oberflächennah und mit zunehmendem Winkel kommt es zu einer Abweichung der radialen Komponente von der vertikalen. Zu beachten ist ebenfalls, dass nahe der z -Achse (bei sehr kleinen Winkeln θ) die beobachtete Wellenlänge stark von der tatsächlichen abweicht. Diese Abweichungen und die Vernachlässigung der Reflexionen an der Phantomoberfläche, kann bei den folgenden Messungen zu einer Abweichung der Messergebnisse von der Gleichung (3.9) führen.

3.3.3 Untersuchung

Für die Phantomuntersuchungen werden zur Anregung zwei multifrequente Vibration verwendet. Für die erste wird die dieselbe Wellenform verwendet wie für die in vivo Untersuchungen. Sie setzt sich aus der Superposition von 7 Frequenzen zusammen: 30 Hz, 35 Hz, 40 Hz, ..., 60 Hz. Die zweite Wellenform dient als Erweiterung auf einen höherfrequenten Bereich. Dies ist notwendig da das Agar-Phantom eine wesentlich geringere Dämpfung aufweist als menschliches Weichgewebe und es zu starker Interferenzbildung im niederen Frequenzbereich kommt. Die zweite Wellenform setzt sich aus 7 Frequenzen zusammen: 60 Hz, 70 Hz, 80 Hz, ..., 120 Hz. Die Phase jeder Einzelfrequenz wurde so angepasst, dass die Gesamtwellenform eine möglichst geringe zeitliche Amplitudenvariation aufweist. Die Aufnahme der Scherwellen im Phantom erfolgt durch mehrere radiale Einzelmessungen für die Winkel $\theta = 0^\circ, 5^\circ, 10^\circ, \dots, 85^\circ$. Basierend auf dem B-Mode wird dabei die maximale Tiefe des M-Modus für jeden Winkel individuell angepasst. Für jeden Winkel erfolgt das Aufnehmen in M-Mode über 1 s und wird anschließend gespeichert.

3.3.4 Ergebnis

Die Auswertung der beiden Ultraschall-Untersuchungen erfolgte nach dem auf die Patienten und Probanden optimierten Algorithmus aus Kapitel 3.2. Aufgrund der wesentlich geringeren Scherwellendämpfung von Agar gegenüber biologischem Weichgewebe, kommt es zu starken Reflexionen der in z -Richtung propagierenden Scherwellen an der Oberkante des Phantoms. Um die daraus entstehenden Interferenz-Artefakte zu beheben, wird ein FT-basierter Richtungsfilter angewendet, welcher nur Propagationen in positive radiale Richtung erlaubt. Der Richtungsfilter wird vor dem Bandpassfilter zur Extraktion der komplexen Scherwelle angewendet. Das Resultat für die Untersuchung im 30 Hz bis 60 Hz Bereich ist in Abbildung 3.16 dargestellt.

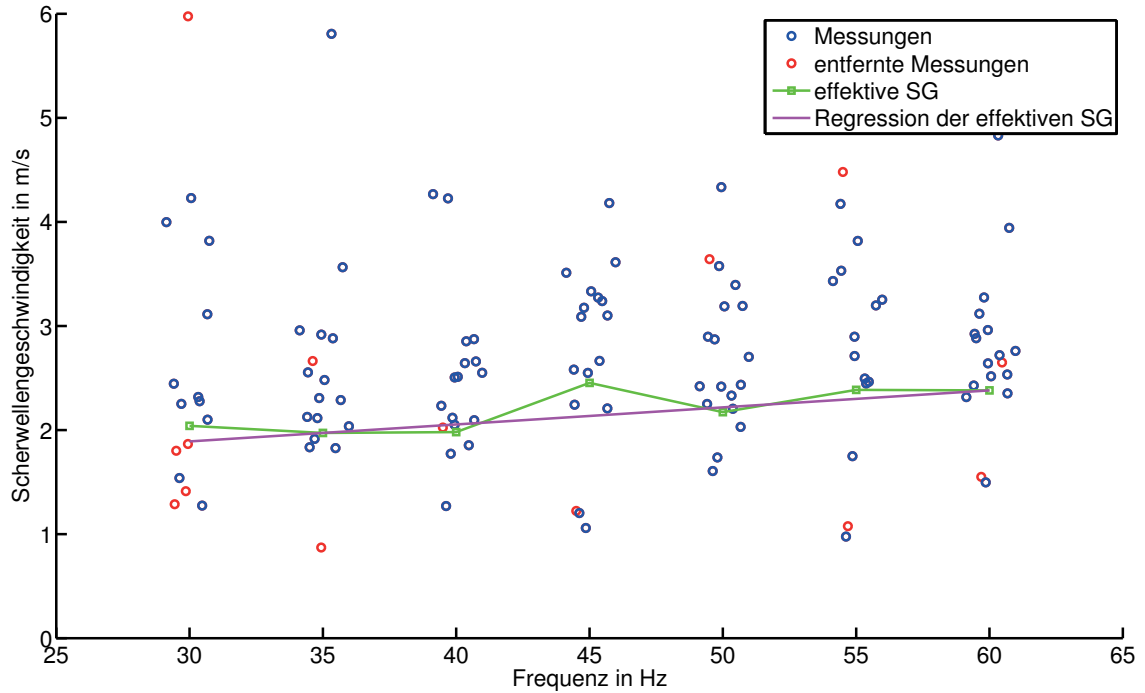


Abbildung 3.16: Resultat der Phantomuntersuchung im unteren Frequenzbereich. Die einzelnen gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten (blaue Kreise) sind aus Gründen der besseren Darstellung leicht um ihre zugehörige Frequenz gestreut. Die über die SNR-Grenze aussortierten Scherwellengeschwindigkeiten sind rot markiert. Die effektive Scherwellengeschwindigkeit (SG) für jede Frequenz ist als grünes Quadrate dargestellt. Die lineare Regression unter Verwendung der L1-Norm (magenta Linie) dieser effektiven Scherwellengeschwindigkeiten bestimmt die Gewebeeigenschaften.

Für die lineare Regression über die L1-Norm ergibt sich ein Mittelwert von $\bar{c}_{\text{eff}} = (2,1 \pm 0,2) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und ein Anstieg von $c'_{\text{eff}} = (16 \pm 6) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$.

Die mittlere Scherwellengeschwindigkeit im oberen Frequenzbereich (60 Hz bis 120 Hz) ist nur geringfügig höher als die im unteren Frequenzbereich (30 Hz bis 60 Hz). Über Gleichung $c = \lambda f$ ergibt sich eine kleinere Wellenlänge für den oberen Frequenzbereich im Vergleich zum unteren Frequenzbereich und die Artefakte durch Interferenzen fallen geringer aus. Aus diesem Grund kann auf die Richtungsfilterung verzichtet werden. Die Parameter des Leberalgorithmus werden aus dem Kapitel 3.2 übernommen. Lediglich die SNR-Grenze muss für den neuen Frequenzbereich von 0,65 auf 0,325 angepasst werden. Das Ergebnis der Untersuchung im

oberen Frequenzbereich ist in Abbildung 3.17 gezeigt.

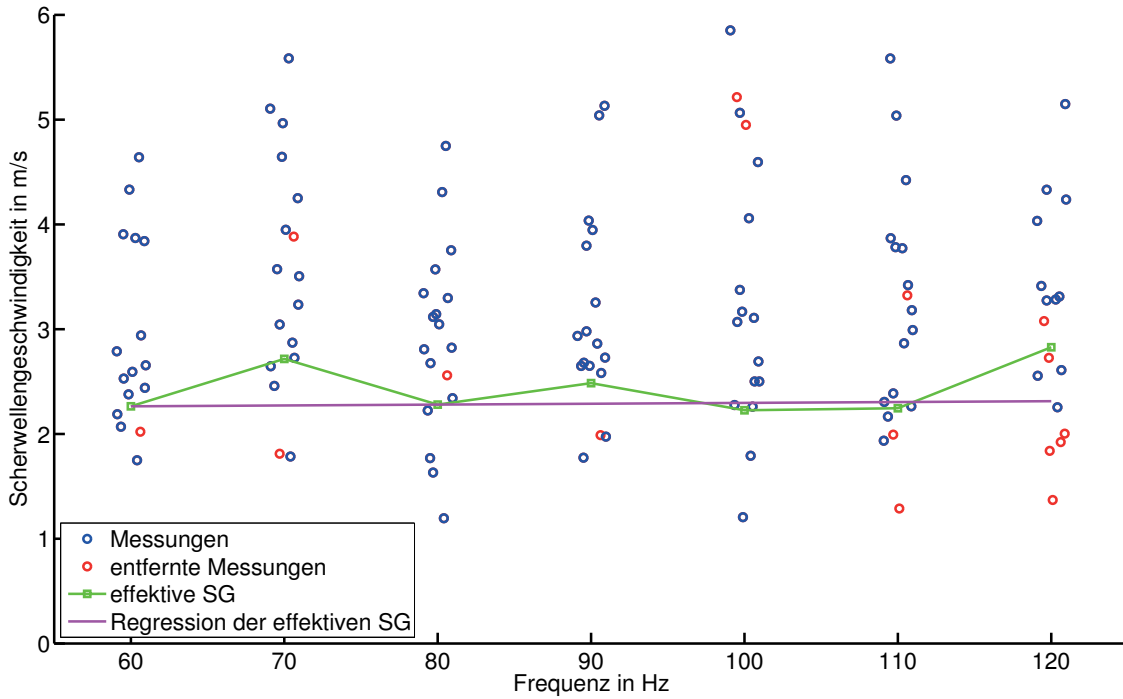


Abbildung 3.17: Resultat der Phantomuntersuchung im oberen Frequenzbereich. Die einzelnen gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten (blaue Kreise) sind aus Gründen der besseren Darstellung leicht um ihre zugehörige Frequenz gestreut. Die über die SNR-Grenze aussortierten Scherwellengeschwindigkeiten sind rot markiert. Die effektive Scherwellengeschwindigkeit (SG) für jede Frequenz ist als grünes Quadrate gekennzeichnet. Die lineare Regression (magenta Linie) dieser effektiven Scherwellengeschwindigkeiten bestimmt die Gewebeeigenschaften.

Es ergibt sich ein Mittelwert $\bar{c}_{\text{eff}} = (2,29 \pm 0,32) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und Anstieg $c'_{\text{eff}} = (0,8 \pm 6,1) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$.

Nach der Bestimmung der effektiven Scherwellengeschwindigkeiten werden die Daten auf die, durch die Untersuchung erwartete Winkelabhängigkeit analysiert. Dabei sind die Messwinkel, im Gegensatz zum Leber-Algorithmus (Kapitel 3.2) bekannt. Mit Hilfe der bekannten Winkel kann der Algorithmus, speziell die Kosinus-Regression (Gleichung (3.9)) analysiert werden. Die Scherwellengeschwindigkeiten werden über ihre zugehörigen Winkel aufgetragen. Scherwellengeschwindigkeiten mit niedrigem SNR werden nicht entfernt. Für den unteren Frequenzbereich ist dies am Beispiel der 40 Hz-Messung durchgeführt (siehe Abbildung 3.18). Die mit dieser

alternativen Methode bestimmte effektive Wellenzahl ist $19,5 \frac{1}{\text{m}}$ und liegt nahe am Wert des Standard-Leber-Algorithmus (Kapitel 3.2) von $20,2 \frac{1}{\text{m}}$.

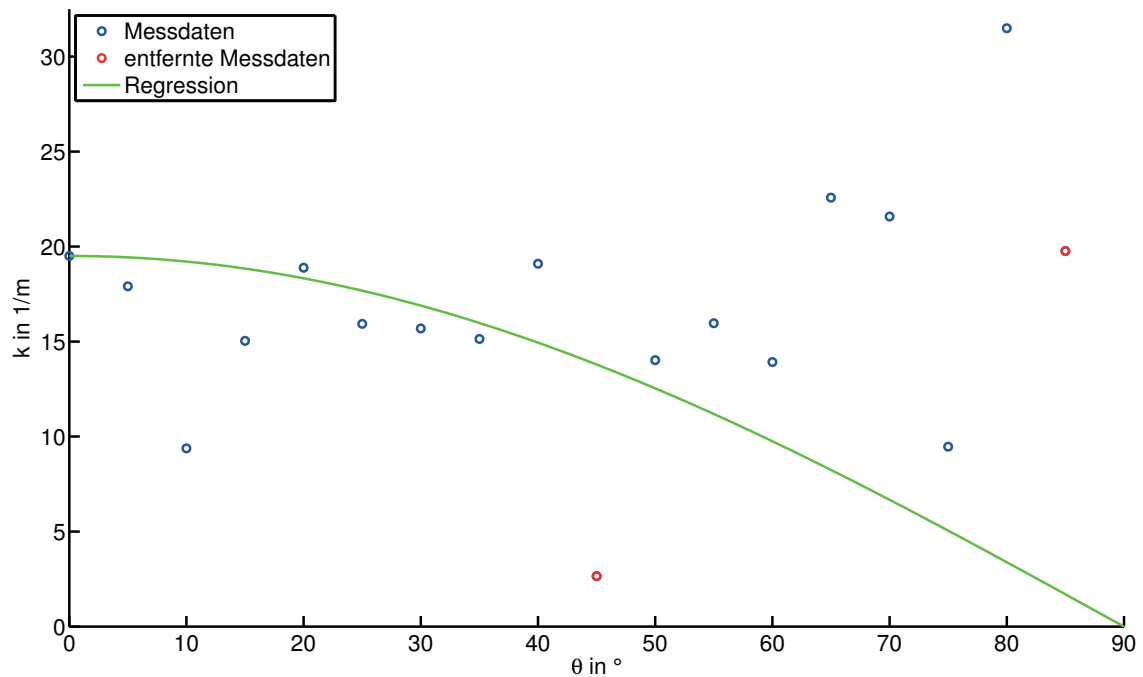


Abbildung 3.18: Dargestellt ist für 40 Hz Vibrationsfrequenz (siehe Abbildung 3.16) die Winkelabhängigkeit der gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten. Abweichend vom eigentlichen Algorithmus sind die gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten (blaue Kreise) nicht absteigend sortiert und die sonst aussortierten Messungen (rote Kreise) nicht aussortiert. Die Regression zur Bestimmung der effektiven Scherwellengeschwindigkeit (grüne Linie) wurde mit einem fixen maximalen Winkel $\theta_{\max} = 85^\circ$ (vgl. Kapitel 3.2.3) durchgeführt.

Für den oberen Frequenzbereich ist die Winkelabhängigkeit am Beispiel der 100 Hz-Messung gezeigt (siehe Abbildung 3.19). Die sich ergebende effektive Wellenzahl von $46,1 \frac{1}{\text{m}}$ ist ebenfalls nahe am Wert des Leber-Algorithmus (Kapitel 3.2) von $44,9 \frac{1}{\text{m}}$.

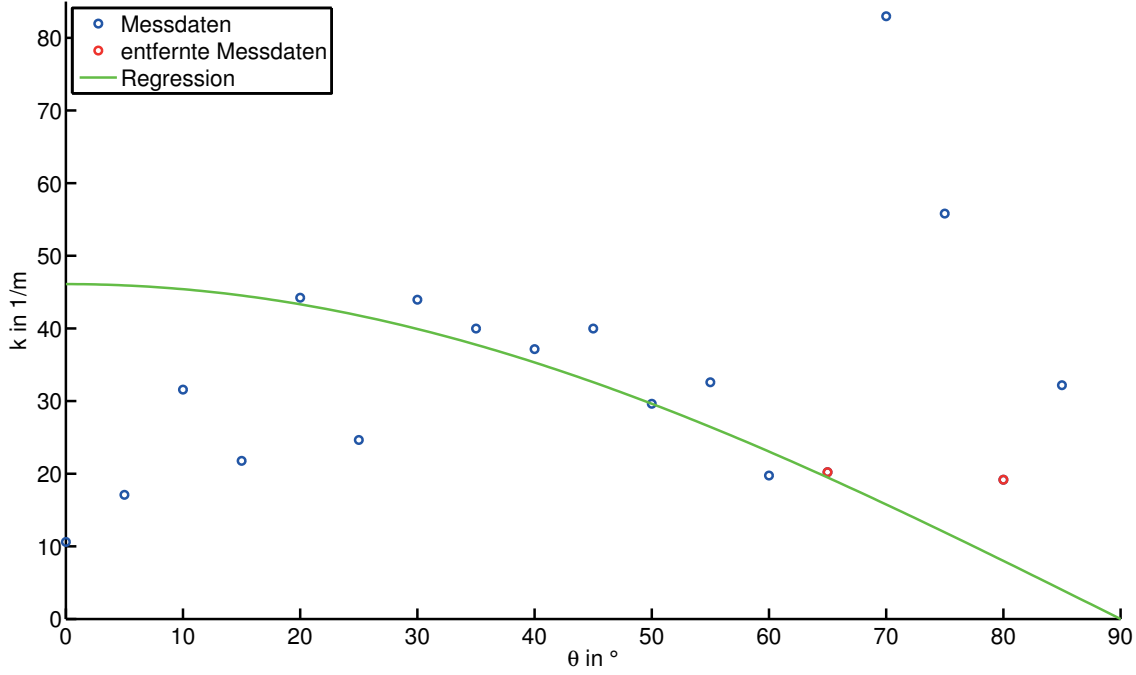


Abbildung 3.19: Dargestellt ist für 100 Hz Vibrationsfrequenz (siehe Abbildung 3.16) die Winkelabhängigkeit der gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten. Abweichend vom eigentlichen Algorithmus sind die gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten (blaue Kreise) nicht absteigend sortiert und die sonst aussortierten Messungen (rote Kreise) nicht aussortiert. Die Regression zur Bestimmung der effektiven Scherwellengeschwindigkeit (grüne Linie) wurde mit einem fixen maximalen Winkel $\theta_{\max} = 85^\circ$ (vgl. Kapitel 3.2.3) durchgeführt.

3.3.5 Diskussion

Die Ultraschallelastografie des Agar-Phantoms wurde als Validierung der Leber-Methode und des Leber-Algorithmus durchgeführt. Das Verfahren hat dabei konsistente und reproduzierbare Ergebnisse geliefert. So gibt es für die effektive Scherwellengeschwindigkeit eine mäßige Streuung um ihre lineare Regression (siehe Abbildungen 3.16 und 3.17). Als mittleren effektiven Scherwellengeschwindigkeiten ergeben sich für den unteren Frequenzbereich $\bar{c}_{\text{eff}} = (2,1 \pm 0,2) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und für den oberen Frequenzbereich $\bar{c}_{\text{eff}} = (2,29 \pm 0,32) \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Dies bestätigt die, für das Phantom erwartete, sehr geringe Frequenzabhängigkeit der Scherwellengeschwindigkeit. Der Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit liefert zwar mit $c'_{\text{eff}} = (16,3 \pm 6,3) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$ für den unteren

Frequenzbereich und $c'_{\text{eff}} = (0,8 \pm 6,1) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$ für den oberen Frequenzbereich eine große Abweichung zwischen den Frequenzbereichen jedoch stehen beide Werte immer noch für eine geringe Frequenzabhängigkeit der Geschwindigkeit. Dies bestätigt sich auch bei der genaueren Analyse mittels den in Kapitel 2.1.5 eingeführten viskoelastischen Modellen. Durch eine Regression auf Basis des Kelvin-Voigt Modells ergibt sich $\mu = (4,0 \pm 0,5) \text{ kPa}$ und $\eta = (6,4 \pm 0,8) \text{ Pa s}$. Unter Verwendung des Maxwell Modells ergibt sich $\mu = (5,7 \pm 0,5) \text{ kPa}$ und $\eta = (21 \pm 8) \text{ Pa s}$. In beiden Modellen ist die Viskosität, welche für die Dispersion verantwortlich ist sehr gering. Die Anzahl an ausgeschlossenen Messungen liegt bei 16 % für den unteren Frequenzbereich und 13 % für den oberen Frequenzbereich. Zu beachten ist dabei, dass die Anpassung der SNR-Grenze für den oberen Frequenzbereich eine direkte Auswirkung auf die Anzahl der ausgeschlossenen Messungen hat. Eine bessere Abschätzung der Datenqualität ist über die relative Anzahl der Scherwellengeschwindigkeiten möglich, welche deutlich unter dem Wert der effektiven Scherwellengeschwindigkeiten liegen. Nach den Überlegungen zum schrägen Anschnitt der Wellenfronten (siehe Abbildung 3.10) kann es nur zu einer Überschätzung der Scherwellengeschwindigkeiten kommen. Scherwellengeschwindigkeiten geringer als die effektive Scherwellengeschwindigkeit sind demnach fehlerhafte Messergebnisse. Ihr Anteil beträgt etwa 14 % für den unteren und oberen Frequenzbereich. Dieser geringe Anteil ist ein Indiz für gute Datenqualität. Die Untersuchung der Winkelabhängigkeit wurde anhand der zwei ausgewählten Frequenzen 40 Hz und 100 Hz demonstriert. Aus den zugehörigen Abbildungen 3.18 und 3.19 zeigt sich, dass die Kosinusabhängigkeit der Wellenzahl nicht für alle Winkel erfüllt ist. Speziell bei kleinen Winkel zeigt sich eine starke Unterschätzung der Wellenzahl. Diese Unterschätzung deckt sich mit den Phantomsimulationen, bei denen nahe der z -Achse die Wellenlänge zu größeren Werten verzerrt ist (siehe Abbildung 3.14 und 3.15). Die Überschätzung der Wellenzahlen bei großen Winkeln kann durch Messfehler erklärt werden. Bei großen Winkeln werden die Wellenfronten sehr flach angeschnitten. In diesem Winkelbereich führen kleine Neigungen des Schallkopfes entlang der z -Achse zu einem großen Fehler in der Bestimmung der Wellenzahl. Trotz dieser Probleme decken sich die mittels des Leber-Algorithmus berechneten effektiven Scherwellengeschwindigkeiten sehr gut mit denen aus der Analyse der Winkelabhängigkeit: $19,5 \frac{1}{\text{m}}$ zu $20,2 \frac{1}{\text{m}}$ für 40 Hz und $46,1 \frac{1}{\text{m}}$ zu $44,9 \frac{1}{\text{m}}$ für 100 Hz.

Um die absoluten Scherwellengeschwindigkeiten zu vergleichen, wurde mit dem Phantom eine Magnetresonanzelastografie (MRE) durchgeführt. Die Anregung war dabei in der x - y -Ebene. Die Anregungsrichtung war technisch bedingt in y -Richtung

und unterscheidet sich daher zur Anregungsrichtung der Ultraschallelastografie. Die Aufnahme der Scherwellen erfolgte nacheinander für die Frequenzen 30 Hz, 40 Hz, 50 Hz, ... , 120 Hz. Als Auslenkungskomponente liefert die MRE die drei kartesischen Komponenten für 9 mittlere Schichten (x - z -Ebene um $y = 0$) im Phantom. Über eine Welleninversion wird global für jede Frequenz der Real- und Imaginärteil des komplexen Schermoduls berechnet. Aus diesem kann über Gleichung (2.101) die Scherwellengeschwindigkeit bestimmt und mit den Ergebnissen der Ultraschalluntersuchung verglichen werden (siehe Abbildung 3.20).

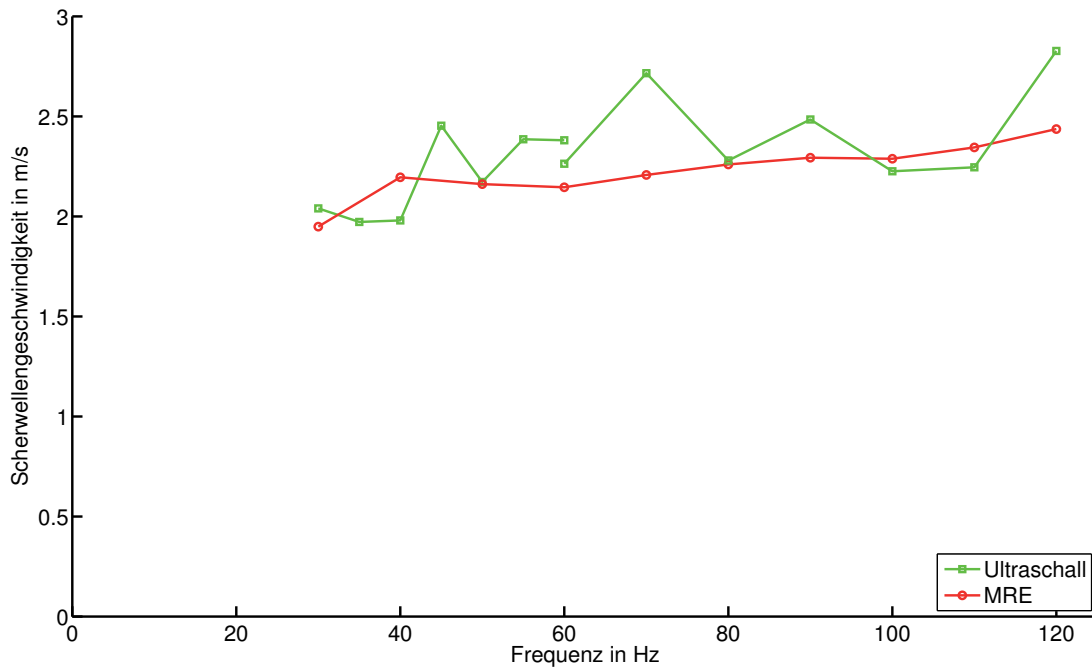


Abbildung 3.20: Vergleich der absoluten Scherwellengeschwindigkeiten zwischen Ultraschall und MRE für das Agar-Phantom. Die Ultraschallmessung im niedrigen und die im hohem Frequenzbereich sind durch grüne Quadrate gekennzeichnet. Die MRE-Messungen sind durch rote Kreise gekennzeichnet.

Die lineare Regression der MRE-Messung ergibt bei der mittleren Frequenz von 75 Hz ein Mittelwert von $\bar{c}_{\text{eff}} = (2,23 \pm 0,06) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und Anstieg von $c'_{\text{eff}} = (4,3 \pm 0,7) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$ und sind somit vergleichbar mit den Werten aus der Messung mittels Ultraschall.

Die Übertragbarkeit der Phantomergebnisse auf die Untersuchungen an der menschlichen Leber ist nur eingeschränkt möglich. Die größte Einschränkung ergibt sich aus

der unbekannten Geometrie der Leber und der Scherwellenausbreitung im Menschen. Dieses Problem kann mittels vieler Messungen mit starken Variation der unbekannten Messwinkel gelöst werden. Dadurch werden ausreichend viele Messungen mit einem kleinen Messwinkel θ akkumuliert. Diese können über die absteigende Sortierung mit der analytischen Winkelbeziehung aus Gleichung (3.9) verglichen werden (vgl. Kapitel 3.2.3). Ein weiterer Unterschied ist die Dämpfung der Scherwellen. Sie ist im Phantom zu vernachlässigen - führt jedoch in der menschlichen Leber zu einer starken Abnahme der Wellenamplituden. Durch diese Dämpfung kommt es bei den in vivo Untersuchungen zu einer stark verringerten Reflexion der Scherwellen und es muss kein Richtungsfilter angewendet werden. Aufgrund der höheren Dämpfung in der Leber ist der Frequenzbereich bei den Leber-Untersuchungen auf 30 Hz bis 60 Hz beschränkt.

3.4 Studie zur Graduierung der Leberzirrhose

Zur Abschätzung des diagnostischen Potentials der zeitharmonischen Ultraschall-elastografie an der Leber erfolgt eine Studie an Patienten mit Leberzirrhose und gesunden Probanden. Der in Kapitel 3.3 verwendete Aufbau wird dazu nur geringfügig verändert. Der Algorithmus aus Kapitel 3.2 wird unverändert übernommen. Die Ergebnisse werden mit der klinischen Diagnose verglichen. Als Ziel der Studie soll die Möglichkeit einer Abgrenzung von Gesunden zu Patienten mit ausgeprägter Leberzirrhose analysiert werden. Dazu kommen statistische Tests wie der Student t-Test und die AUROC (Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve, *area under receiver operating characteristics*) zum Einsatz [Swets, 1988]. Gleichzeitig soll die Reproduzierbarkeit des Verfahrens durch mehrmaliges Untersuchen der Probanden abgeschätzt werden. Die im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen Daten wurden teilweise in [Tzschätzsch et al., 2015] veröffentlicht.

3.4.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv besteht aus 11 gesunden Probanden und 30 Patienten. Alle Studienteilnehmer wurden vor der Untersuchung über den Zweck der Studie und der freiwilligen Teilnahme aufgeklärt und haben dies mit ihrer Unterschrift bestätigt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/027/13). Das Probandenkollektiv weist eine Altersspanne von

18 Jahren bis 53 Jahren und ein mittleres Alter von rund 32 Jahren auf. 10 Probanden sind männlich. Die Probanden wurden je nach Verfügbarkeit zwischen drei und zehn mal an unterschiedlichen Tagen untersucht. Die Altersspanne der Patienten erstreckt sich von 34 Jahren bis 80 Jahren mit einem mittleren Alter von rund 59 Jahren. 17 der Patienten sind männlich.

3.4.2 Untersuchung

Die Untersuchung mit der zeitharmonischen Ultraschallelastografie erfolgt mit der bereits bei der Phantomuntersuchung verwendete Vibrationsliege. Im Gegensatz zur Anregungsform beim Phantom wird hier die Wellenform leicht modifiziert. Die Dämpfung der Scherwellen im Patienten nimmt mit der Scherwellenfrequenz zu. Um dies auszugleichen, wird die Amplitude der Einzelfrequenzen frequenzabhängig mit $\propto e^{f/8 \text{ Hz}}$ erhöht. Die sieben Anregungsfrequenzen sind 30 Hz, 35 Hz, 40 Hz, \dots , 60 Hz. Zur Untersuchung legt sich der Patient in Rückenlage auf die Patientenliege. Die Lage wird so gewählt, dass sich die Leber direkt über dem Lautsprechers befindet. Dies gewährleistet eine optimale Einkopplung der Scherwellen in die Leber (siehe Abbildung 3.21).

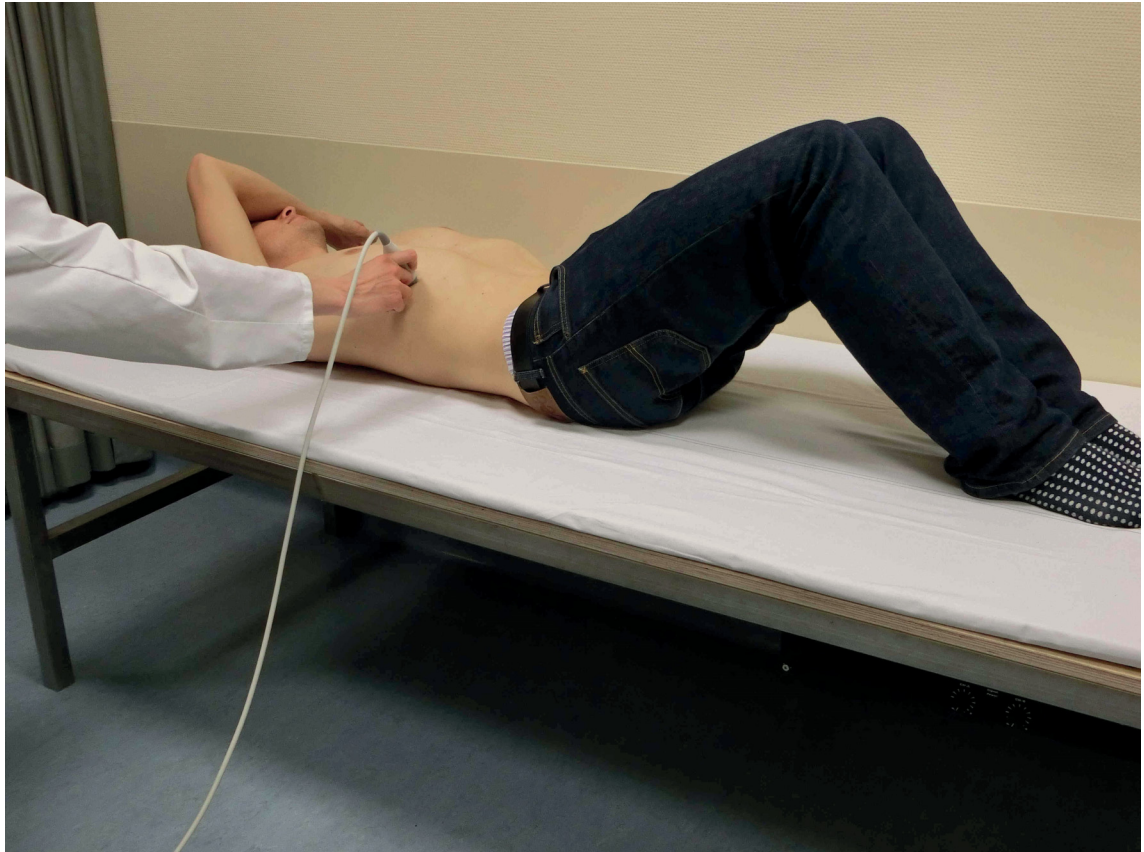


Abbildung 3.21: Untersuchungsposition für die Ultraschallelastografie der Leber. Der Proband befindet sich in Rückenlage, so dass die Leber direkt über dem Lautsprechers positioniert ist. Das Anwinkeln der Beine sorgt für einen optimale Übertragung der Vibration vom Lautsprecher in den Probanden. Um die Intercostalbereiche zur besseren Schallbarkeit zu erweitern wird der rechte Arm über den Kopf gestreckt.

Die Messpositionen und Winkel des Ultraschallkopfs auf der Hautoberfläche müssen einen großen Winkelbereich abdecken, um die Überschätzung der Scherwellengeschwindigkeit, wie sie in Kapitel 3.2.3 beschrieben ist, auszugleichen. So erfolgen etwa 20 Messungen im rechten Intercostalbereich und etwa 20 im abdominalen Bereich. Für die intercostalen Messungen ist es hilfreich, dass der Patient den rechten Arm über den Kopf streckt, um die Intercostalbereiche zu erweitern. Die genaue Position des Schallkopfs erfolgt mit Hilfe des B-Modes. Der eigentliche Messbereich wird durch die Positionierung des M-Modes ausgewählt (siehe Abbildung 3.22).

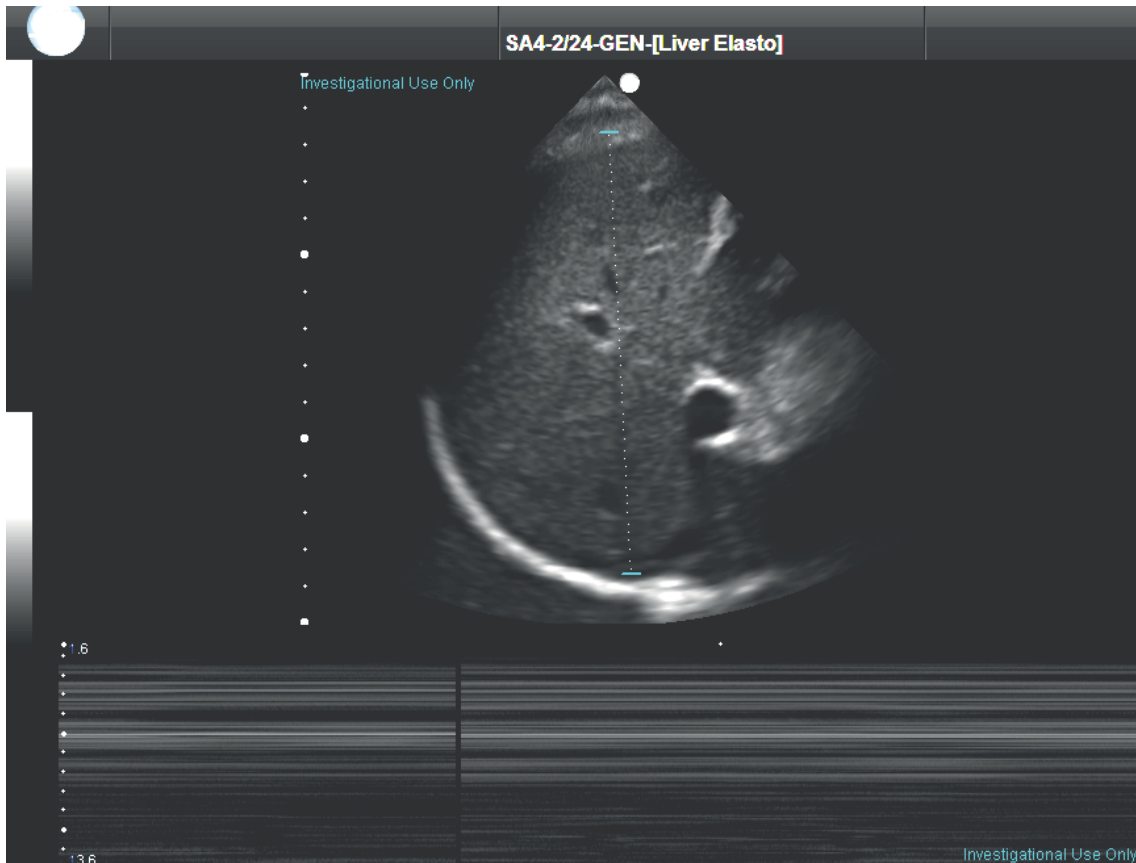


Abbildung 3.22: Ultraschallbild der Leber von einem gesunden Probanden. Im oberen Teil ist im B-Mode die Leber mit zwei Gefäßen zu sehen. Für den Auswahlbereich in B-Mode (fein gepunktete Linie) wird der M-Mode unten dargestellt.

Der Messbereich überspannt die gesamte sichtbare Leber. Gefäße im Messbereich verursachen Artefakte und sollten deshalb vermieden werden. Nach der Positionierung des Messbereiches erfolgt die Datenakquisition in einer Atempause. Dies dient dazu Bewegungsartefakte durch Atmung zu vermeiden. Der M-Mode wird über eine Sekunde aufgenommen und abgespeichert. Danach erfolgt eine Positionsänderung des Schallkopfs und die Messung wird wiederholt. Je nach Dauer der Atempause sind mehrere Messungen möglich. Die gesamte Untersuchungszeit für die Aufnahme der etwa 40 Einzelmessungen liegt unter 10 min. Die Auswertung der abgespeicherten Daten erfolgt mit dem im Kapitel 3.2 vorgestellten Algorithmus.

3.4.3 Ergebnis

Als Ergebnis der Ultraschallelastografie wurde für jede Untersuchung der Probanden der Mittelwert und der Frequenzanstieg der effektiven Scherwellengeschwindigkeiten berechnet und in Tabelle 3.1 aufgelistet. Die sich aus den mehrmaligen Untersuchungen ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen (STD) sind ebenfalls in Tabelle 3.1 gezeigt.

Probanden			Mittelwert					Anstieg				
<i>lfd. Nummer</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter</i>	<i>Wert</i>	<i>Fehler</i>	<i>mittlerer Wert</i>	<i>STD der Werte</i>	<i>mittlerer Fehler</i>	<i>Wert</i>	<i>Fehler</i>	<i>mittlerer Wert</i>	<i>STD der Werte</i>	<i>mittlerer Fehler</i>
	m/w	Jahre	$\frac{\text{m}}{\text{s}}$			$\frac{\text{m}}{\text{s}}$		$\frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$			$\frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$	
1	m	31	1,54	0,06				6,6	2,4			
			1,49	0,18				6,9	6,7			
			1,56	0,08				0,1	3,0			
			1,82	0,16	1,60	0,15	0,12	8,1	6,0	5,5	4,5	3,6
2	m	27	1,61	0,21				0,0	7,9			
			1,85	0,11				6,9	4,2			
			1,80	0,08				8,2	2,9			
			1,78	0,20	1,76	0,10	0,15	3,4	7,6	4,6	5,6	3,7
3	m	28	1,77	0,10				3,4	3,7			
			2,08	0,25				0,0	9,6			
			1,71	0,13				0,0	4,9			
			2,31	0,14				6,5	5,4			
			1,84	0,18				9,4	6,9			
			1,76	0,19	1,91	0,24	0,17	1,9	7,4	3,5	6,3	3,8
4	m	43	2,19	0,14				10,7	5,4			
			2,00	0,11				11,8	4,3			
			2,07	0,16				15,1	6,1			
			2,32	0,11				38,2	4,0			
			2,03	0,14	2,12	0,13	0,13	17,5	5,1	18,7	5,0	11,3
5	m	31	1,61	0,34				0,0	12,8			
			1,73	0,10				4,9	3,9			
			1,64	0,38				0,0	14,2			
			1,79	0,05				2,8	1,9			
			1,91	0,13				10,2	4,8			
6	m	29	1,77	0,07	1,74	0,11	0,18	6,7	2,7	4,1	6,7	4,0
			1,81	0,06				0,0	2,4			

			1,81	0,18				8,6	6,8			
			1,74	0,11				0,0	4,2			
			1,69	0,06				19,0	2,1			
			1,85	0,06	1,78	0,07	0,10	7,0	2,4	6,9	3,6	7,8
7	m	24	1,77	0,49				7,2	18,5			
			1,94	0,12				2,5	4,5			
			*1,60	*0,15				19,5	5,7			
			1,48	0,11				1,5	4,1			
			2,03	0,15				22,4	5,7			
			1,87	0,17	1,78	0,21	0,20	0,0	6,4	8,8	7,5	9,7
8	m	53	*1,81	*0,12				0,0	4,4			
			1,93	0,14				3,3	5,1			
			1,65	0,23				0,0	8,7			
			1,90	0,13				2,7	5,1			
			1,70	0,17				13,9	6,5			
			1,73	0,09				0,0	3,3			
			1,77	0,07				10,3	2,5			
			1,84	0,25				0,0	9,6			
			1,91	0,18				0,0	6,8			
			2,15	0,11	1,84	0,14	0,15	7,8	4,1	3,8	5,6	5,1
9	m	18	1,51	0,08				3,2	3,8			
			1,95	0,09				0,0	3,3			
			1,81	0,12	1,76	0,23	0,10	5,4	4,4	2,9	3,9	2,7
10	m	41	1,54	0,20				9,7	7,6			
			1,78	0,18				16,1	6,6			
			1,55	0,10				0,0	3,6			
			1,59	0,09	1,61	0,12	0,14	0,0	3,2	6,4	5,3	7,9
11	w	30	1,62	0,07				1,1	2,5			
			1,79	0,23				16,3	8,8			
			1,55	0,22				0,0	8,2			
			1,57	0,19	1,63	0,11	0,18	3,9	7,1	5,3	6,6	7,5

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Probandenuntersuchung: Mittelwert und Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit. Untersuchungen mit abweichenden SNR-Grenzen sind durch einen Stern (*) gekennzeichnet. Die sich aus den mehrmaligen Untersuchungen ergebende Mittelwerte und Standardabweichungen (STD) sind für jeden Probanden angegeben.

Aus der Streuung der gemittelten Werte mehrerer Untersuchungen eines Probanden kann die Messgenauigkeit abgeschätzt werden. Es zeigt sich, dass der Fehler der

Einzelwerte vergleichbar mit für die intra-Probanden-Streuung der gemittelten Werte ist. Dieser Zusammenhang kann auf die Abschätzung der Messgenauigkeit für die Patienten, bei denen mehrere Untersuchungen nicht möglich sind, übertragen werden. Für alle Patienten lag eine klinische Diagnose vor. Diese stütze sich auf Laborwerte, die Sonografische Untersuchung, äußerliche Leberhautzeichen und der Gastroendoskopie. Aus dem Zusammenspiel dieser Werte und der persönlichen Sichtung der Patienten, kann der Gastroenterologe zwischen: keiner Leberfibrose, Leberfibrose und Leberzirrhose unterscheiden. Die gastroenterologischen Werte, die Diagnose und die viskoelastischen Werte sind in der Tabelle 3.2 dargestellt. Lediglich ein Patient konnte aufgrund seiner schlechten Echogenität nicht sonografisch untersucht werden und wird in Tabelle 3.2 und der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Patienten			Endoskopie	Ultraschall			Diagnose		Scherwellengeschwindigkeit			
Ifd. Nummer	Geschlecht	Alter	Ösophagus Varizen	Zirrhose	Aszites	Splenomegalie	Leberfibrose	Child-Pugh-Score	Mittelwert	Fehler	Anstieg	Fehler
	m/w	Jahre	j/n	j/n	j/n	j/n	K/F/Z	A/B/C	$\frac{m}{s}$		$\frac{m}{s \text{ kHz}}$	
1	w	53	j	j	n	j	Z	A	> 3,06	0,32	< 53,0	12,2
2	w	36	j	j	j	j	Z	C	> 4,27	0,22	< 76,9	8,4
3	m	65	j	j	j	j	Z	B	> 3,30	0,29	< 56,2	11,1
4	m	64	j/n	j	n	n	F		2,14	0,19	2,6	7,3
5*	w	48	n	j	n	n	Z	A	2,27	0,36	49,2	13,7
6	m	80	j	j	j	j	Z	B	> 3,11	0,16	< 22,8	5,9
7	w	68	n	n	n	n	K		1,49	0,13	0,5	4,9
8*	m	62	j	j	n	j	Z	A	2,82	0,26	24,5	9,8
9	w	34	n	n	n	-	K		1,71	0,12	11,2	4,5
10	w	46	n	j	n	j	Z	A	3,21	0,12	16,4	4,7
11	m	62	j	j	n	j	Z	A	2,64	0,16	7,5	6,1
12	w	54	n	j	n	j	Z	A	2,86	0,14	16,1	5,5
13	m	58	n	j	j	n	Z	B	2,14	0,19	7,5	7,2
14	m	38	j	j	j	j	Z	C	> 3,08	0,30	< 49,6	11,5
15	m	63	-	j	n	j	Z	A	3,24	0,18	26,3	6,8
16	m	55	-	j	n	j	Z	A	2,65	0,26	7,8	9,8
17	w	78	j	j	j	j	Z	B	> 3,64	0,24	< 37,3	9,2
18	m	70	j	j	j	j	Z	B	> 3,78	0,25	< 62,3	9,4
19	m	62	j	j	j	j	Z	B	2,63	0,35	30,0	13,1
20	m	60	n	j	n	j	Z	A	3,16	0,23	40,0	8,6
21	w	51	-	j	n	n	F		2,17	0,24	0,0	8,9
22	m	62	j		j		Z	C	> 4,14	0,20	< 38,9	7,5
23	m	58					Z	C	2,24	0,53	56,0	20,1
24	w	59					K		2,00	0,17	1,9	6,6
25	m	72	j	j	j		Z	A	3,23	0,10	39,4	3,8
26	m	52	n	j	j	j	Z	C	3,00	0,19	6,9	7,2
27	w	48					Z	B	> 3,72	0,19	< 40,8	7,1
28	m	70					Z	B	3,23	0,37	44,8	13,9
29	w	62			j		Z	B	2,92	0,09	24,1	3,4

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Patientenuntersuchung: Nummer und klinische Werte, Diagnose und viskoelastischen Werte werden verglichen. Die viskoelastischen Werte von Patienten, bei denen die Bedingung aus Gleichung (3.10) verletzt ist, sind durch > bzw. < gekennzeichnet. Zudem sind die Patienten 5 und 8 bei denen die SNR-Grenze angepasst wurde, durch einen * gekennzeichnet.

Die Genese war bei 20 Patienten äthyltoxisch, bei 6 kryptogen, 2 haben einen Hepatitis-C-Virus, einer eine *primär sklerosierende Cholangitis* (chronische Ent-

zündung der Gallenwege) und einer Morbus Osler. Zwei der Patienten hatten ein hepatozelluläres Karzinom und 16 einen TIPS. Die viskoelastischen Werte aller 11 Probanden und 29 Patienten sind in Abbildung 3.23 gezeigt. Die Abbildung 3.24 zeigt ein Ausschnitt aus Abbildung 3.23.

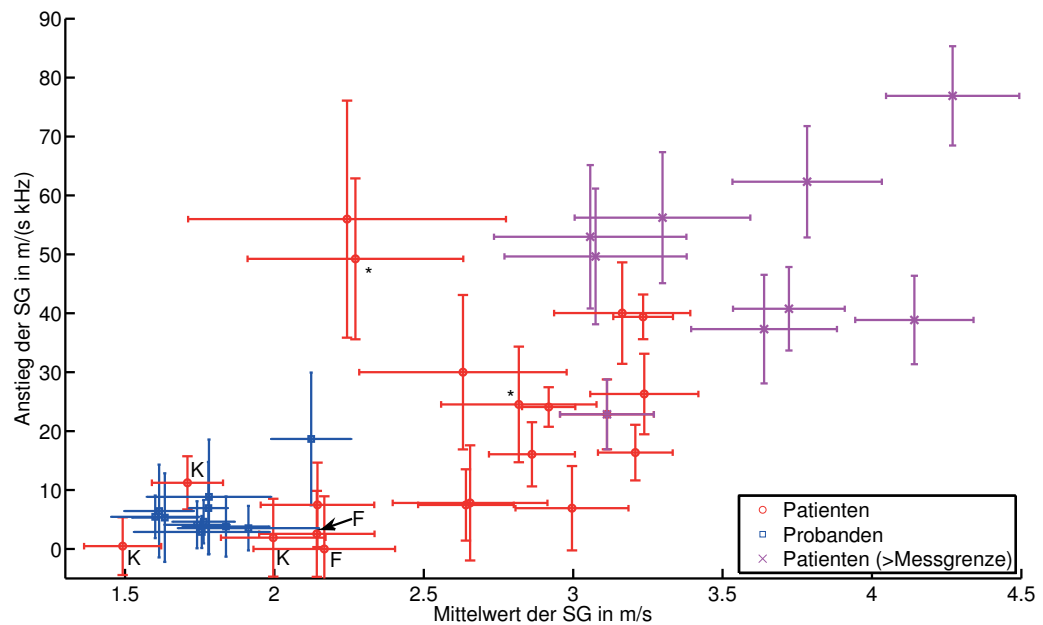


Abbildung 3.23: Gezeigt werden die viskoelastischen Werte für die Patienten (rote Kreise und magenta Kreuze) und Probanden (blaue Quadrate) aus Tabelle 3.1. Die Fehlerbalken der Probanden ergeben sich aus der Standardabweichung mehrerer Untersuchungen. Die Fehlerbalken der Patienten aus der Fehlerabschätzung der linearen Regression. Patienten ohne Fibrose werden mit K und Patienten mit mittelgradiger Fibrose mit F gekennzeichnet. Bei zwei Patienten musste die SNR-Grenze angepasst werden (*). Die Patienten, bei denen die Scherwellengeschwindigkeiten oberhalb der Messgrenze (vgl. Gleichung (3.10) aus Kapitel 3.2.3) lagen, sind durch magenta Kreuze gekennzeichnet.

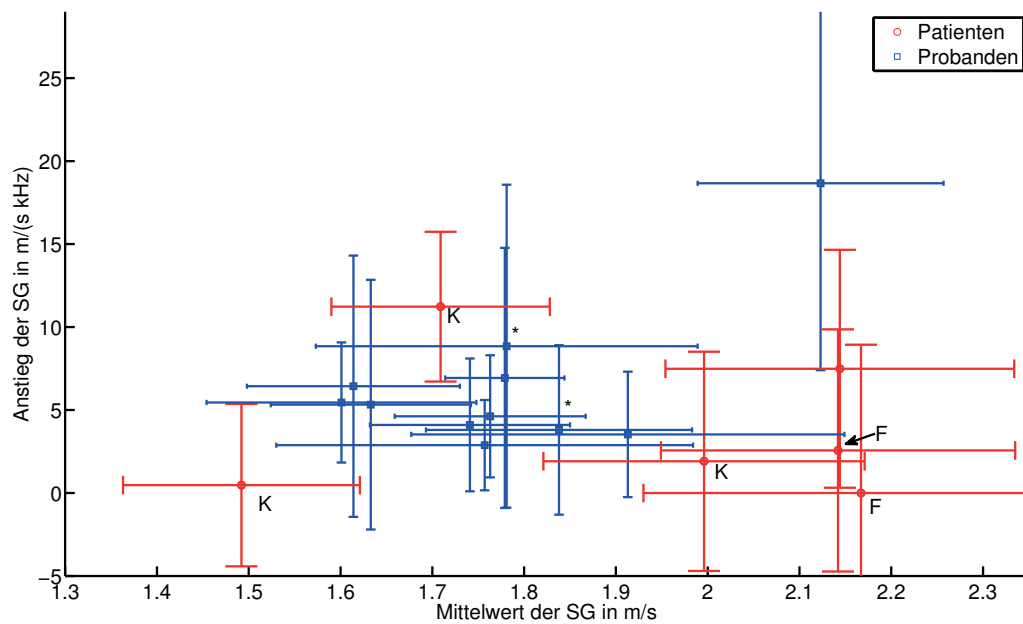


Abbildung 3.24: Gezeigt wird ein vergrößerter Ausschnitt aus Abbildung 3.23. Die beiden Probanden bei denen bei einer Untersuchung die SNR-Grenze angepasst werden musste, sind markiert (*).

Der in Kapitel 3.2.3 festgelegte Grenzwert für das $SNR = 0,65$ ist ein Optimum für die gesamten bisherig untersuchten Patienten und Probanden. Dieser Wert stimmte in 95 % aller Untersuchungen (57 Untersuchungen der 11 Probanden und 29 Untersuchungen der Patienten) mit der manuellen Auswertung¹¹ überein. Lediglich bei zwei Patienten und Probanden stimmte bei jeweils einer Untersuchung der SNR -Wert nicht mit der manuellen Analyse der Daten überein. Dies würde zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Daher wurde bei zwei Probanden (*) der Wert nur für die jeweilige Untersuchung leicht abgesenkt und bei zwei Patienten (*) leicht angehoben. Wie aus Tabelle 3.2 zu entnehmen ist, haben fast alle Patienten eine Zirrhose. Zur besseren Übersicht sind deshalb in Abbildung 3.23 nur die Patienten markiert die keine Zirrhose haben.

Die mittlere Scherwellengeschwindigkeit und der Anstieg der Scherwellengeschwindigkeiten für die einzelnen Gruppen aus der Abbildung 3.23 ist in Tabelle 3.3

¹¹Die manuelle Bestimmung der effektiven Scherwellengeschwindigkeit erfolgt über die Bestimmung der dominanten Häufungspunkte der Scherwellengeschwindigkeit für eine Frequenz. Aus diesen Häufungspunkten wird der mit der geringsten mittleren Scherwellengeschwindigkeit ausgewählt und legt mit seinem Minimalwert die effektive Scherwellengeschwindigkeit fest [Tzschätzsch et al., 2014].

angegeben.

Gruppe	Anzahl	Mittelwert der SG	Anstieg der SG
		$\frac{\text{m}}{\text{s}}$	$\frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$
Probanden	11	$1,77 \pm 0,15$	7 ± 5
Patienten ohne Fibrose	3	$1,73 \pm 0,25$	5 ± 6
Patienten mit Fibrose	2	$2,15 \pm 0,02$	1 ± 2
Patienten mit Zirrhose	24	$3,10 \pm 0,55$	26 ± 17 ¹²

Tabelle 3.3: Mittelwert mit Standardabweichung der mittleren Scherwellengeschwindigkeit (SG) und des Anstieges der Scherwellengeschwindigkeit (vgl. Kapitel 3.2.3) für alle Gruppen aus Abbildung 3.23.

Die Bedingung, dass mindestens eine Scherwellenlänge in das Messfenster passt sorgt für eine obere Messgrenze der Scherwellengeschwindigkeiten. Bei Messungen mit einer tatsächlichen Scherwellengeschwindigkeit oberhalb dieser Grenze wird die gemessene Scherwellengeschwindigkeit unterschätzt und der Anstieg überschätzt. Eine zu hohe Scherwellengeschwindigkeit verfälscht den, von der Scherwellengeschwindigkeit weitestgehend unabhängigen, Anstieg. Daher werden beim Vergleich der Anstiege nur die Patienten berücksichtigt, bei denen die zugehörige Scherwellengeschwindigkeit unterhalb der Messgrenze (Gleichung (3.10)) liegt. Die sich ergebenden Boxplots der Scherwellengeschwindigkeit und des Anstiegs sind in Abbildung 3.25 und Abbildung 3.26 gezeigt.

¹²Der angegebene Wert für den Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit der Patienten mit Zirrhose gilt für die 15 Patienten bei denen die Werte der Scherwellengeschwindigkeiten unterhalb der Messgrenze liegen. Der gemittelte Anstieg für alle 24 Patienten mit Zirrhose beträgt $(35 \pm 19) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$.

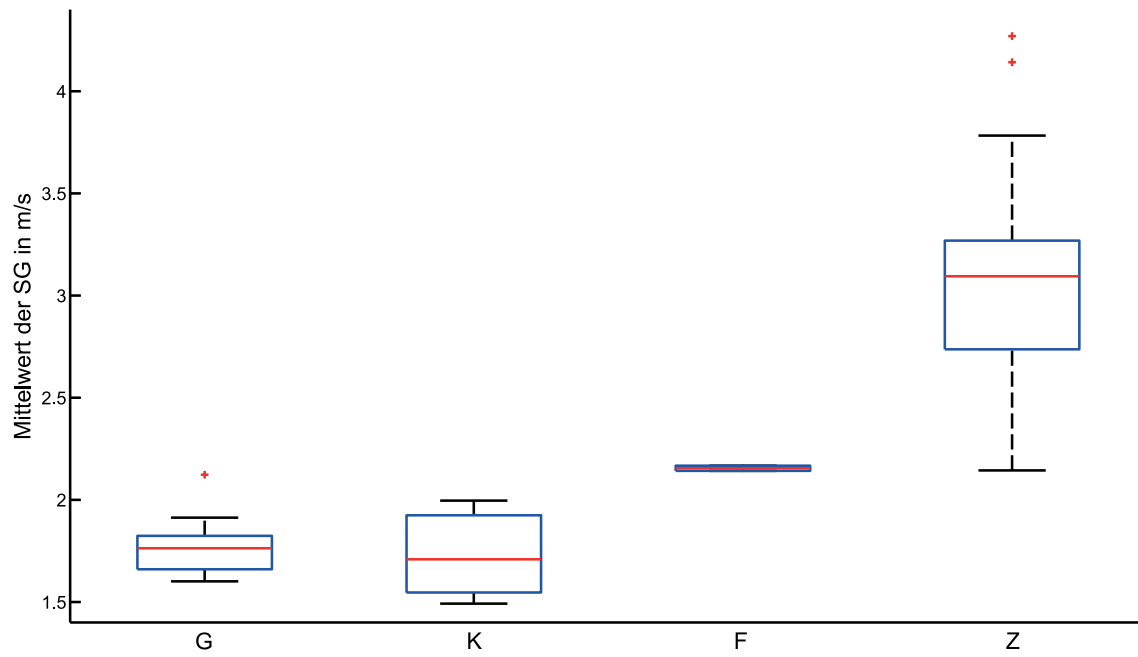


Abbildung 3.25: Scherwellengeschwindigkeit für 11 Probanden (G), 3 Patienten ohne Fibrose (K), 2 Patienten mit Fibrose (F) und 24 Patienten mit Zirrhose (Z).

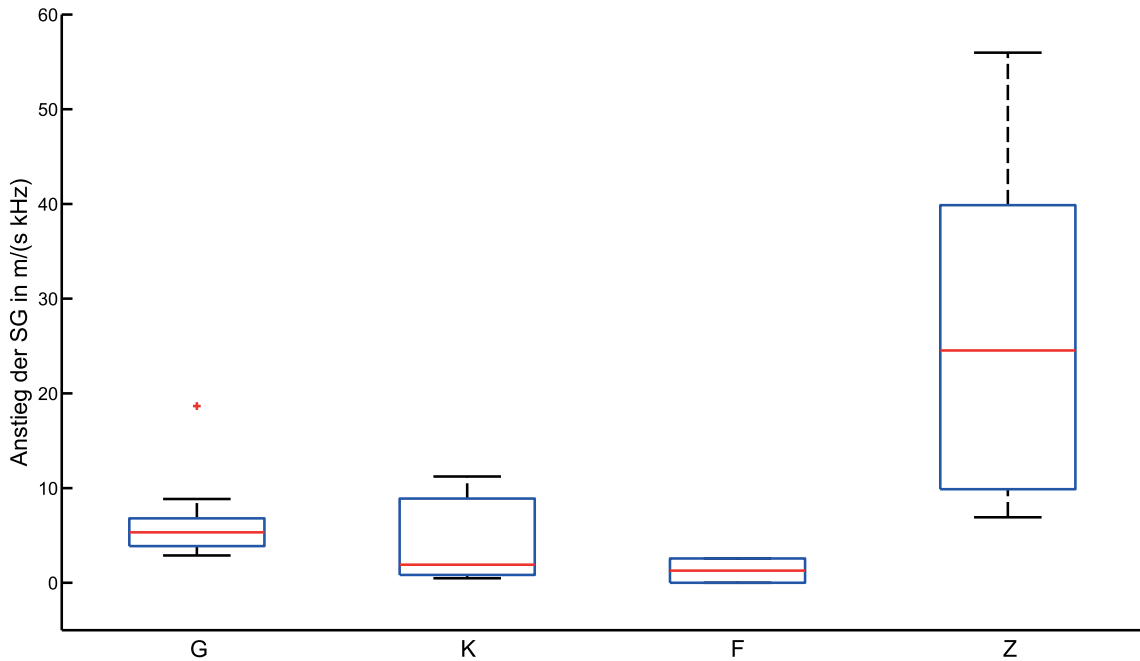


Abbildung 3.26: Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit für 11 Probanden (G), 3 Patienten ohne Fibrose (K), 2 Patienten mit Fibrose (F) und 15 Patienten mit Zirrhose (Z). Die abweichende Anzahl der Patienten mit Zirrhose zur Abbildung 3.25 ergibt sich durch den Ausschluss der Patienten mit einer Scherwellengeschwindigkeit oberhalb der Messgrenze.

Für eine Trennung zwischen Probanden und Patienten mit Fibrose bzw. Zirrhose ergibt sich für die Scherwellengeschwindigkeit eine AUROC von jeweils 1 und für den Anstieg 0,82. Für den Vergleich über die mittlere Scherwellengeschwindigkeit liegt eine Normalverteilung vor und der Student t-Test liefert einen p -Wert von $< 0,001$. Für den Anstieg ist keine Normalverteilung gegeben und der Wilcoxon-Rangsummentest liefert einen p -Wert von $< 0,005$. Wird hingegen nur zwischen Probanden und Patienten mit Zirrhose (Z) getrennt ist die AUROC für die mittlere Scherwellengeschwindigkeit 1 und für den Anstieg 0,93. Für die mittlere Scherwellengeschwindigkeit liefert der Student t-Test $p < 0,001$ und für den Anstieg der Wilcoxon-Rangsummentest $p < 0,001$. Die Trennung für den Child-Pugh-Score ergab weder bei der Scherwellengeschwindigkeit noch beim Anstieg einen signifikanten Unterschied.

Die mittlere Scherwellengeschwindigkeit und der zugehörige Anstieg charakterisieren das Materialverhalten im gemessenen Frequenzbereich sehr gut. Um die

Ergebnisse zu extrapolieren bedarf es aber viskoelastischer Modelle wie sie im Kapitel 2.1.5 vorgestellt wurden. Für eine grobe Analyse werden nur die zweiparametrischen Modelle: Kelvin-Voigt und Maxwell verwendet. Für die Probanden ergibt sich im Mittel für das Kelvin-Voigt Modell $\mu = (2,6 \pm 0,4) \text{ kPa}$ und $\eta = (5 \pm 2) \text{ Pa s}$ und für das Maxwell Modell $\mu = (4,5 \pm 2,8) \text{ kPa}$ und $\eta = (14 \pm 4) \text{ Pa s}$. Da an dieser Stelle nur die generelle Veränderung von Schermodul und Viskosität durch Zirrhose von Interesse ist reicht es die Probanden mit der Subgruppe der Patienten mit Zirrhose bei denen die Werte der Scherwellengeschwindigkeiten unterhalb der Messgrenze liegen zu vergleichen. Diese haben im Mittel für das Kelvin-Voigt Modell $\mu = (4,6 \pm 2,2) \text{ kPa}$ und $\eta = (14 \pm 6) \text{ Pa s}$ und für das Maxwell Modell $\mu = (13 \pm 8) \text{ kPa}$ und $\eta = (21 \pm 8) \text{ Pa s}$.

3.4.4 Diskussion

Im Rahmen der untersuchten Fallzahl konnte eine 100 %ige Separation von Probanden und Patienten mit Zirrhose mittels der SG erreicht werden. Zu beachten ist dabei, dass bei den Untersuchungen mit Scherwellengeschwindigkeiten oberhalb der Messgrenze eine Unterschätzung zur tatsächlichen Scherwellengeschwindigkeiten auftritt. Dieser Effekt tritt jedoch nur bei einer stark ausgeprägten Zirrhose auf und sollte keinen Einfluss auf die Abgrenzbarkeit von Probanden zu Patienten mit Zirrhose haben. Die Separation auf Basis des Anstiegs der SG lieferte einen AUROC von 0,93. Der Anstieg wird bei Scherwellengeschwindigkeiten oberhalb der Messgrenze zunehmend überschätzt und könne nicht Grundlage der Diagnose sein. Für diese Fälle kann jedoch die Scherwellengeschwindigkeit zur Diagnose verwendet werden.

Die zwei Probanden und Patienten bei denen das SNR angepasst werden musste, zeigen, dass eine vollautomatische Auswertung nicht in allen Fällen das richtige Ergebnis liefert. Eine Korrekturmöglichkeit durch den Benutzer kann dabei die Bestimmung der diagnostischen Werte stabilisieren und somit das Verfahren verbessern. Die automatische Bestimmung der effektiven Scherwellengeschwindigkeit kann bei einzelnen Untersuchungen stark von der manuellen abweichen. Die 12 Patienten mit Aszites konnten ohne Probleme untersucht werden. Die in dieser Arbeit eingeführte Methode hat, im Gegensatz zur *transient elastography* und *shear wave elasticity imaging* (vgl. Kapitel 1.2) keine Limitationen bei Aszites [Poynard et al., 2013]. Ein Grund für die gute Untersuchbarkeit von Patienten mit Aszites ist die sehr hohe Messtiefe (bis 15 cm), die nur durch die konventionelle Ultraschallbildgebung limitiert ist. Ein Anderer, dass die extern angeregten, zeitharmonischen Scherwellen, im

Gegensatz zu transienten Methoden oder Methoden mit interner Anregungen mittels ARFI, die gesamte Leber [Sirli et al., 2013; Cassinotto et al., 2013] durchdringen bzw. durch Modenumwandlung den Bereich mit Aszites überwinden können. Diese beiden Gründe sorgen für eine geringe Ausschlussrate der untersuchten Probanden und Patienten. Von den 11 Probanden und 30 Patienten musste lediglich ein Patient bei dem die Schallbarkeit sehr schlecht war, ausgeschlossen werden.

Zum Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit mit Literaturwerte werden verschiedener elastografischer Methoden mittels Ultraschall oder MRT berücksichtigt. Aus dem Bereich der Ultraschallelastografie wurden Werte, die mittels ARFI, FibroScan und *supersonic shear imaging* (SSI) bestimmt wurden, berücksichtigt. Aus der Magnetresonanzelastografie fließen Arbeiten mit monofrequenter Anregung (MRE) und multifrequenter Anregung (MMRE) ein. Zu beachten ist, dass diese verschiedenen Methoden bei unterschiedlichen Frequenzbereichen messen und unterschiedliche viskoelastische Modelle für die Rekonstruktion der Daten verwenden. Die in der Literatur angegebenen Werte wurden, soweit es möglich war, von den originalen elastischen Werten in Scherwellengeschwindigkeiten umgerechnet. Ebenso wurde, soweit möglich, eine lineare Interpolation oder Extrapolation auf einen vergleichbaren Frequenzbereich durchgeführt. Aufgrund der verschiedenen Modalitäten und der Umrechnung sind die in Tabelle 3.4 angegebenen Werte nur bedingt vergleichbar.

Name	Methode	Probanden		Patienten mit Zirrhose		Frequenz
		Anzahl	c $\frac{\text{m}}{\text{s}}$	Anzahl	c $\frac{\text{m}}{\text{s}}$	
Tzschätzsch	TH USE	11	1,77(15)	23	3,10(55)	45
[Degos et al., 2010]	FibroScan	113	1,37(15)	181	2,42(50)	50
[Cassinotto et al., 2014]	SSI	48	1,38(12)	93	2,72(73)	60-600
	FibroScan	48	1,43(47)	93	2,96(101)	50
	ARFI	48	1,16(60)	93	2,24(69)	50-450
[Bavu et al., 2011]	SSI	50	1,26(11)	15	3,02(15)	60-600
[Yin et al., 2007]	MRE	35	1,48(10)	18	2,86(10)	60
[Wang et al., 2011]	MRE	9	1,78(14)	20	2,84(24)	60
[Huwart et al., 2008]	MRE	22	1,47(06)	18	2,29(14)	65
[Asbach et al., 2010]	MMRE	16	1,54(12)	19	2,35(34)	50

Tabelle 3.4: Die Scherwellengeschwindigkeiten der zeitharmonischen Ultraschalllastografie (TH USE) aus dieser Arbeit werden mit Literaturwerten verglichen. Aufgrund der verschiedenen Frequenzbereiche der unterschiedlichen Methoden wurden die veröffentlichten elastischen Kenngrößen in Scherwellengeschwindigkeiten umgerechnet. Die angegebenen Scherwellengeschwindigkeiten entsprechen den angegebenen Frequenzen.

Aus Tabelle 3.4 ist zu entnehmen, dass die Werte der zeitharmonischen Ultraschalllastografie, sowohl für die Probanden als auch für die Patienten an der oberen Grenze aller Vergleichswerte liegt. Im Vergleich zur Spanne, die für die Probanden und Patienten angegeben wird ($1,16 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ bis $1,78 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ bzw. $2,24 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ bis $3,02 \frac{\text{m}}{\text{s}}$), liegen die Werte der zeitharmonischen USE im Streubereich. Eine mögliche Überschätzung der elastischen Ergebnisse durch die vorgestellte Methode könnte zwei Ursachen haben. Erstens kann während der Untersuchung die Annahme der gleichmäßigen winkelverteilten Messungen nicht erfüllt sein und somit die effektive Scherwellengeschwindigkeit überschätzt (10% Überschätzung bei einer Abweichung von $\theta = 25^\circ$)¹³ werden. Zweitens kann durch die Regression zur Bestimmung der effektiven Scherwellengeschwindigkeit eine Überschätzung im geringen Maße ($\approx 0,1 \frac{\text{m}}{\text{s}}$)¹⁴ auftreten.

Für den Vergleich des in dieser Studie bestimmten Anstiegs der Scherwellengeschwindigkeit von $(7 \pm 5) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$ für die Probanden und $(26 \pm 17) \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$ für die Patienten

¹³nach Gleichung (3.9)

¹⁴Ergibt sich aus stichprobenartigen Vergleich der Ergebnisse des Algorithmus mit denen der manuellen Einschätzung.

mit Zirrrose wurden die multifrequenten Daten von Asbach et al. verwendet [Asbach et al., 2010]. Der umgerechnete Referenzwert von Asbach et al. beträgt $12,5 \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$ für die Probanden und $21,3 \frac{\text{m}}{\text{s kHz}}$ für die Patienten mit Zirrrose. Basierend auf diesem einen Vergleichswert kann jedoch nur die Aussage getroffen werden, dass der Anstieg für Probanden und Patienten jeweils in vergleichbarer Größenordnung liegt.

Durch die Regression mit dem Kelvin-Voigt Modell ergab sich bei den Probanden $\mu = (2,6 \pm 0,4) \text{ kPa}$ und $\eta = (5 \pm 2) \text{ Pa s}$. Diese Werte sind Vergleichbar mit den Kelvin-Voigt Modell Ergebnissen $\mu = (2,2 \pm 0,6) \text{ kPa}$ und $\eta = (2,0 \pm 0,4) \text{ Pa s}$ die Chen et al. in der gesunden Schweineleber gemessen hat [Shigao Chen et al., 2009]. Dabei wurde auf Basis der gemessenen Scherwellengeschwindigkeit im Frequenzbereich von 100 Hz bis 400 Hz und anschließender Regression mittels Kelvin-Voigt Modell der Schermodul und die Viskosität bestimmt. Eine weitere Veröffentlichung von Chen et al. belegen zudem einen direkten Zunahme von Viskosität und Schermodul mit dem Fibrosestadien bei Ratten [Chen et al., 2013]. Dies bestätigt indirekt den in dieser Arbeit beobachteten Zusammenhang zwischen dem Anstiegs der Scherwellengeschwindigkeit und der mittleren Scherwellengeschwindigkeit.

3.5 Studie zur Bestimmung der diastolischen Herzinsuffizienz

Zur Validierung der zeitharmonischen Ultraschallelastografie am Herzen erfolgt eine Studie mit gesunden Probanden. Ein Ausblick auf die diagnostischen Möglichkeiten dieser Methode wird an einer Patientin demonstriert. Im Rahmen dieser Studie werden die markanten Merkmale der Herzspannung mit denen des Elektrokardiogramms (EKG) und der Herzbewegung verglichen. Um Aussagen über die Reproduzierbarkeit treffen zu können, werden die Probanden mehrmals untersucht.

3.5.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv besteht aus 11 Probanden und einer Patientin. Alle Probanden sind männlich. Das mittlere Alter ist 30 Jahre und die Alterspanne erstreckt sich von 20 bis 54 Jahren. Die Patientin ist 77 Jahre alt und hat bedingt durch eine mittelgradige Aortenklappenstenose eine diastolische Herzinsuffizienz Grad II. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/165/12).

3.5.2 Untersuchung

Die Untersuchung erfolgt in einer standardisierten Kardiografieposition: der Linksseitenlage. Durch die Seitenlage verschiebt sich das Herz in Richtung anteriorer Thoraxwand und der Proband ist besser echokardiografisch zu schallen. Die Lage des Probanden wird so gewählt, dass sich das Herz über dem Lautsprecher (vgl. Kapitel 3.1.1) befindet (siehe Abbildung 3.27).



Abbildung 3.27: Untersuchungsposition des Patienten für die kardiale Ultraschall-elastografie. Durch die Linksseitenlage verschiebt sich das Herz Richtung Brustwand und ist somit besser sonografisch zu untersuchen. Die Schallkopfposition ist zwischen den Rippen auf der linken Brustkorbseite.

Über die transthorakale Ultraschalluntersuchung wird die parasternale, lange Achse des Herzens im B-Mode auf dem Ultraschallmonitor dargestellt (siehe Abbildung 3.28). Das Auswahlfenster für den M-Mode liegt in der Muskelschicht des linken Ventrikels und ist etwa 1 cm apikal von der Mitralklappe entfernt. Die Herzwand sollte dabei so

angeschnitten werden, dass es möglichst zu keiner lateralen Herzwandbewegung im Auswertefenster kommt. Um die gesamte Herzwand zu allen Zeitpunkten zu erfassen und keine unerwünschten Strukturen wie den Papillarmuskel mit zu messen, muss die Größe des Fensters entsprechend gewählt werden.

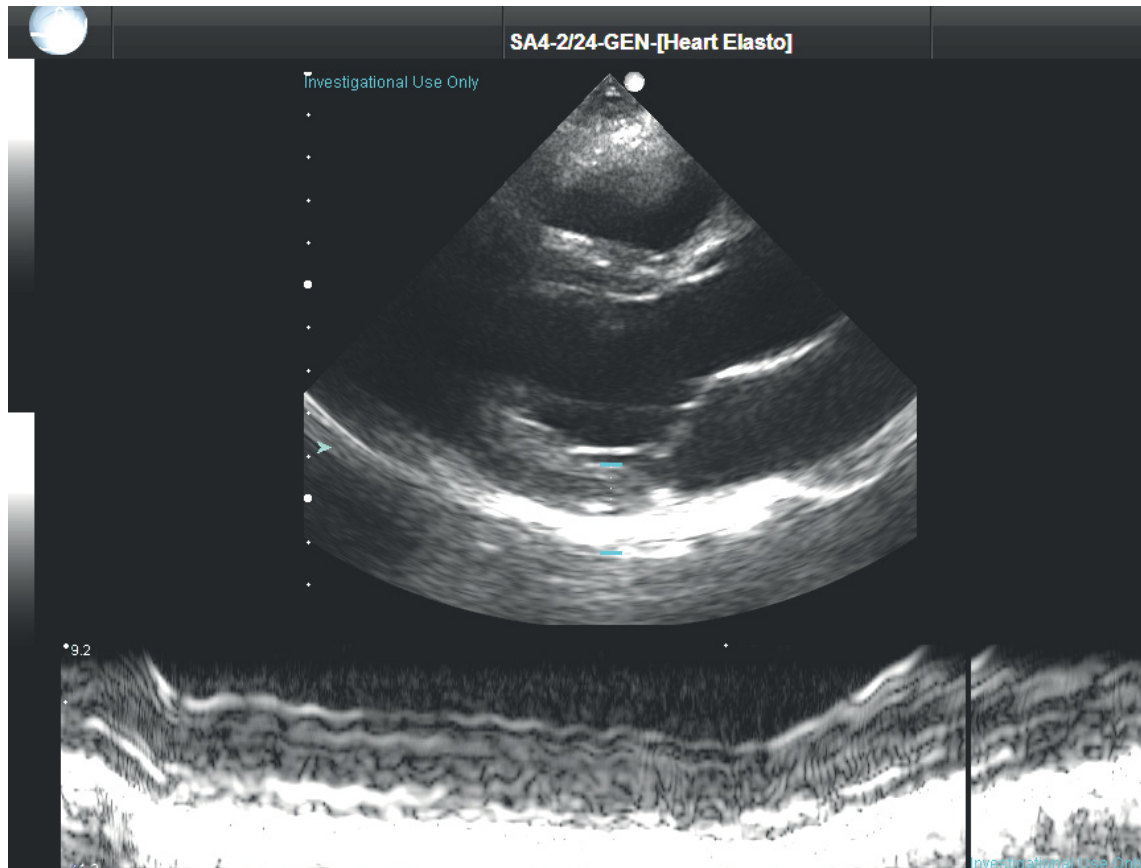


Abbildung 3.28: Im oberen Teil wird der B-Mode der parasternalen Achse des Herzens gezeigt. Das Auswahlfenster für den M-Mode ist durch zyanfarbene Balken markiert. Für dieses Fenster ist der M-Mode im unteren Bereich über etwa anderthalb Sekunden gezeigt.

Der in der Patientenliege eingebettete Lautsprecher vibriert kontinuierlich mit einer Frequenz von 30 Hz. Diese Frequenz ist hoch genug, um sich von den niederfrequenten, intrinsischen Herzfrequenzen abzuheben bei gleichzeitig geringer Dämpfung der Scherwellen. Die Anregung sollte demnach soweit verstärkt werden, dass die Vibrationsamplitude in der Systole etwas höher als die beobachteten Herztöne bei 30 Hz ist. Die über den M-Mode auf dem Ultraschallmonitor ausgewählten und gemessenen Ultraschalldaten werden an einen zweiten Rechner übermittelt und in

Echtzeit dargestellt. Ein Screenshot der Echtzeitanzeige ist in Abbildung 3.29 gezeigt.

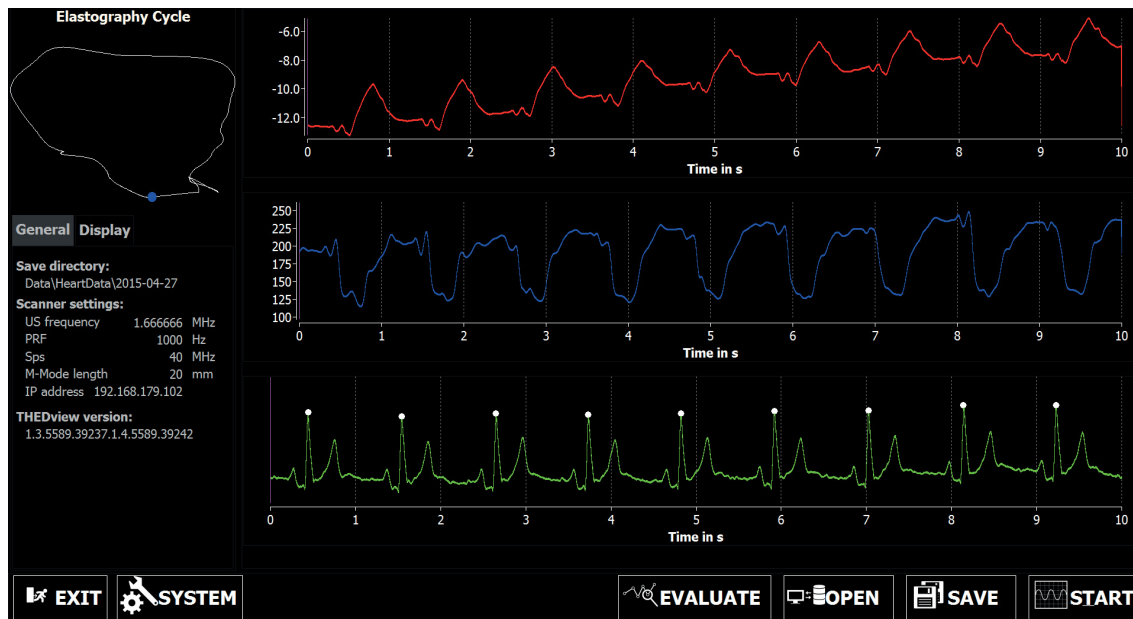


Abbildung 3.29: Screenshot der Echtzeitanzeige der angezeigten Kurven einer Probandenuntersuchung. Zu sehen ist die Gewebewegung (rot), die Vibrationsamplitude (blau), das EKG (grün) und der elastografische Kreisprozess (weiß, links oben).

Mit Hilfe der Echtzeitinformationen von EKG, Vibrationsamplitude, Gewebewegung und elastografischem Kreisprozess erfolgt die Feinpositionierung des Auswahlfensters im M-Mode. Grundvoraussetzung für eine auswertbare Untersuchung ist ein EKG mit detektierbaren R-Zacken. Wenn die aufgenommenen Daten im M-Mode von guter Qualität sind, stimmt die berechnete Gewebewegung mit der visuell erfassbaren Bewegung im M-Mode überein. Ist dies nicht der Fall, muss diese Bedingung durch eine kleine Positionsveränderung des Schallkopfes oder des Patienten hergestellt werden. Die Vibrationsamplitude reagiert wesentlich sensibler auf mögliche Depositionierungen als die Gewebewegung. Kleine Strukturen wie der Papillarmuskel haben daher einen Einfluss auf die Vibrationsamplitude und sollten nicht über das M-Mode Fenster ausgewählt werden. Eine physiologisch sinnvolle Vibrationsamplitude ist in der diastolischen Phase höher als in der systolischen. Dies kann durch die Auswahl der Fensterposition optimiert werden. Während der Untersuchung kann die systolisch-diastolische Änderung der Vibrationsamplitude visuell gut erfasst werden während eine Analyse des genauen Zeitverhalten besonders durch den

Kreisprozess ermöglicht wird. Dieser sollte eine nennenswerte Fläche umschreiben und bei der gewählten Implementierung linksdrehend¹⁵ sein. Pro Untersuchung werden mehrere Aufnahmen von jeweils 10 s abgespeichert.

3.5.3 Echtzeitalgorithmus der Herz-Ultraschallelastografie

Der Auswertealgorithmus für die Herzlastografie hat das Ziel aus den Messungen im M-Mode die verschiedenen Kurven (Scherwellenamplitude, Herzbewegung und EKG), die die Herzfunktion charakterisieren, zu berechnen und miteinander in Beziehung zu setzen. Durch die hohe zeitliche Dynamik des Herzens, muss die Auswertung in Echtzeit erfolgen. Dies ermöglicht es dem Untersucher eventuelle Depositionierungsartefakte zu korrigieren. Der Algorithmus empfängt dabei das EKG und den M-Mode zeitsynchronisiert als kontinuierlichen Datenstrom. Die Datenrate ist identisch der Pulswiederholfrequenz $PRF = 1 \text{ kHz}$. Um aus dem M-Mode den Gewebeversatz zu berechnen, wird der im Kapitel 3.2.1 vorgestellte PRS-Algorithmus verwendet. Im Gegensatz zur Leber wird beim Herzen, zu Gunsten der Stabilität, auf eine Fensterung (vgl. Kapitel 3.2.1) verzichtet. Der Gewebeversatz setzt sich aus den niederfrequenten Herzbewegungen und der hochfrequenten, sinusförmigen Vibration zusammen. Durch verschiedene Faltungen werden diese Anteile separiert und die sich ergebende Gewebewegung und Vibrationsamplitude (VA) dargestellt (siehe Abbildung 3.29). Der Kreisprozess ergibt sich aus der Kombination von Gewebewegung und der Vibrationsamplitude. Das zeitlich synchronisiert aufgenommene EKG wird durch die 30 Hz-Vibration beeinflusst. Um diese Artefakte zu entfernen, wird ein Faltungskernel angewendet. Diese Verarbeitungsschritte sind als Flussdiagramm in Abbildung 3.30 zusammengefasst.

¹⁵In Anlehnung an das kardiologische Druck-Volumen-Arbeitsdiagramm aus Kapitel 2.3.2.

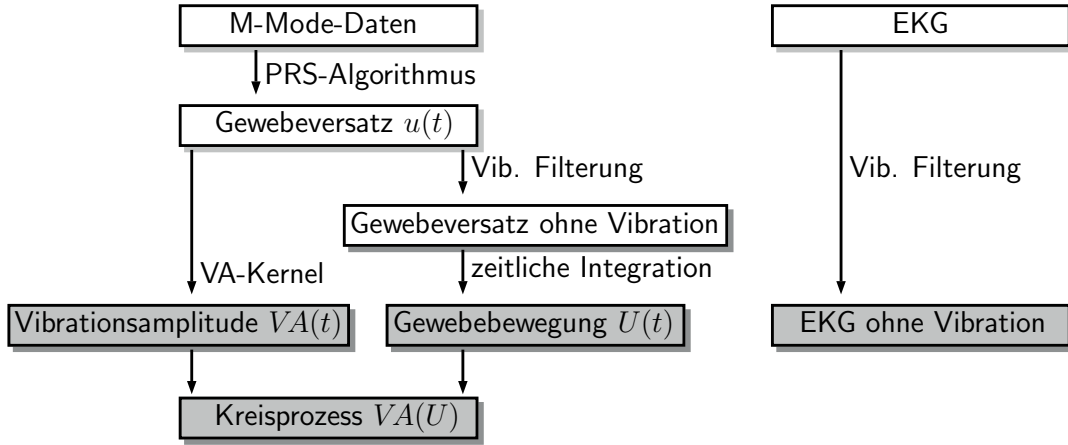


Abbildung 3.30: Flussdiagramm zur Berechnung der Gewebeinformation aus einer M-Mode-Messungen. Zwischenergebnisse sind in weißen und End-
ergebnisse in grauen Rechtecken dargestellt. Die mathematischen
Operationen befinden sich neben den vertikalen Pfeilen.

Vibrationsamplitude Ausgehend von dem Gewebeversatz $u(t)$ wird durch eine Faltung im Zeitbereich und anschließender Betragsbildung die Vibrationsamplitude $VA(t)$ der externen Anregung in Echtzeit berechnet.

$$VA(t) = |u(t) * FK_{VA}| \quad (3.11)$$

Die Faltung entspricht dabei einer Gaußfilterung im Frequenzraum, die eine Standardabweichung von etwa 6,3 Hz hat und um f zentriert ist. Der Kernparameter ist $\sigma = 25$ ms.

$$FK_{VA}(t) = \begin{cases} \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{t}{\sigma}\right)^2} \frac{1}{2\pi f} e^{i2\pi f t} & , \forall |t| < 4\sigma \\ 0 & , \text{sonst} \end{cases} \quad (3.12)$$

Die Beschränkung des Kernels von $|t| < \infty$ auf $|t| < 4\sigma$ führt, aufgrund der Normalverteilungsfunktion zu einem vernachlässigbaren Fehler, beschränkt aber das Nachlaufen der Vibrationsamplitude gegenüber der Gewebeverschiebung auf lediglich $4\sigma = 100$ ms. Um die Vibrationsamplitude, die Gewebewegung und das EKG zeitlich synchron zu halten, laufen alle Kurven um 4σ nach, was in der Echtzeitdarstellung nicht auffällt.

Gewebebewegung Für die Berechnung der Gewebebewegung wird im ersten Schritt der Vibrationsanteil in der Gewebeverschiebung entfernt. Dies erfolgt wieder durch eine Faltung:

$$u_{\text{Vib. Filter}}(t) = u(t) * FK_{\text{Vib. Filter}} . \quad (3.13)$$

Der Kernparameter σ des Faltungskernel

$$FK_{\text{Vib. Filter}}(t) = \begin{cases} \delta_{t0} - \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{t}{\sigma}\right)^2} \sum_{n=1}^3 \cos(n 2\pi f t) & , \forall |t| < 4\sigma \\ 0 & , \text{sonst} \end{cases} . \quad (3.14)$$

ist dabei identisch zu dem des Vibrationsamplitudenkernels. Mit der Summe über n werden auch höhere harmonische der Vibrationsfrequenz f entfernt. Die Gewebebewegung $U(t)$ ergibt sich aus der Summe aller bisherigen Verschiebungen:

$$U(t) = \int_{t'=0}^t u_{\text{Vib. Filter}}(t') dt' . \quad (3.15)$$

Durch numerische Ungenauigkeiten kann es bei der Aufsummierung der Verschiebungen zu einem leichten Trend der Gewebebewegung kommen. Dieser beeinträchtigt jedoch nicht die Aussagekraft der Gewebebewegung.

Kreisprozess Der Kreisprozess ist dem kardiologischem Druck-Volumen-Kreisprozess nachempfunden (vgl. Kapitel 2.3.2). Bei diesem ist der ventrikuläre Druck über dem ventrikulären Volumen aufgetragen und für die Dauer eines Herzzyklus dargestellt. Für den elastografischen Kreisprozess wird, um die Drehrichtung des kardiologischen Kreisprozesses nach zu ahmen, die negierte Vibrationsamplitude über der negierten Gewebebewegung aufgetragen. Für die Messung des linken Ventrikels korreliert die Gewebebewegung mit dem ventrikulären Volumen. Kommt es zu einer Volumenerhöhung, ist die Gewebebewegung fallend. Entsprechend verhält es sich mit dem ventrikulären Druck und der negierten Vibrationsamplitude. Bei einer Muskelanspannung verringert sich die Vibrationsamplitude und der Druck im Ventrikel steigt. Um die Diskrepanz der verschiedenen Einheiten von elastografischem und kardiologischem Kreisprozess auszugleichen, müssten Modelle (z. B. Teichholz) gewählt und diverse Annahmen wie beispielsweise über die Geometrie des Ventrikels getätigt werden [Teichholz et al., 1976]. Um solche zusätzlichen Annahmen zu vermeiden wird ein qualitativer Kreisprozess, der für die grundlegende Aussage ausreichend ist dargestellt. Abbildung 3.31 zeigt die Unterschiede von drei grundlegenden Szenarien

des elastografischen Kreisprozesses.

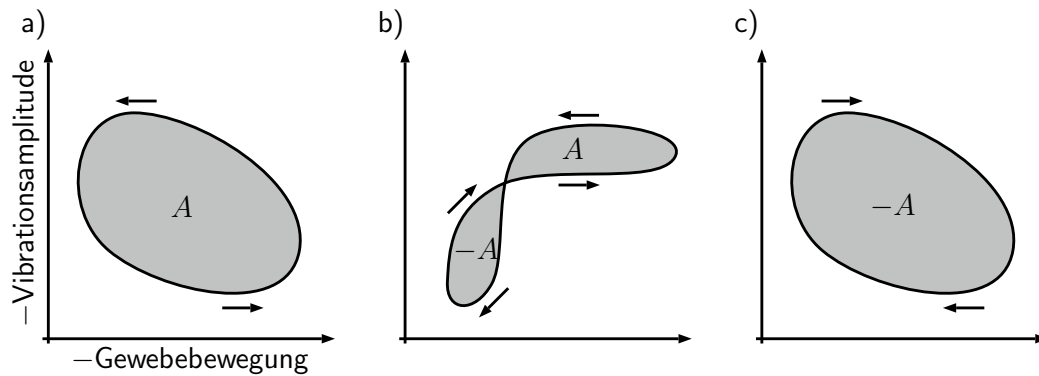


Abbildung 3.31: Die drei möglichen Formen des elastografischen Kreisprozesses. Die Drehrichtung ist durch die Pfeile gekennzeichnet. a) linksdrehender Kreisprozess mit nennenswerter Fläche A . Die vom Herzen geleistete Arbeit ist positiv. b) Kreisprozess mit einer sich nahezu aufhebenden Fläche. Die geleistete Arbeit A ist vergleichbar mit der aufgenommenen Arbeit $-A$. c) rechtsdrehender Kreisprozess mit nennenswerter Fläche $-A$. Die vom Herzen geleistete Arbeit ist negativ.

Im ersten Fall hat der Kreisprozess eine nennenswerte¹⁶ Fläche die mit der Herzarbeit korreliert und ist linksdrehend. Im zweiten Fall umschreibt der Kreisprozess keine nennenswerte Fläche. Dieses Szenario kann entweder eine unsaubere Positionierung des Messfensters oder ein stark leistungsvermindertes Herz anzeigen. Im dritten Fall hat der Kreisprozess eine nennenswerte Fläche und ist rechtsdrehend. Die entsprechende Interpretation wäre ein Herz, dass Arbeit aufnimmt. Dies ist jedoch physiologisch unsinnig und hängt mit einer ungenauen Positionierung des Auswahl Fensters zusammen. Durch die Variabilität der Gewebebewegung ist die Darstellung des Kreisprozesses über eine längere Zeit nicht sinnvoll. Da der Kreisprozess in erster Linie die Feinpositionierung unterstützen soll, reicht es aus, ihn über die letzte Sekunde darzustellen.

EKG Um die mit der Elastografie aufgenommenen Kurven mit dem Herzzyklus in Einklang zu bringen wird das EKG synchronisiert aufgenommen. Die externe

¹⁶subjektives Maß in Relation zur Fläche eines Kreises mit einer vergleichbaren räumlichen Ausdehnung

Vibration verursacht beim EKG eine leichte Modellierung mit der Vibrationsfrequenz f . Um diese zu entfernen erfolgt, wie bei der Gewebebewegung, eine Faltung mit $FK_{\text{Vib. Filter}}$:

$$EKG_{\text{Vib. Filter}} = EKG * FK_{\text{Vib. Filter}} . \quad (3.16)$$

3.5.4 Ergebnis

Zur Stabilisierung der Ergebnisse werden die aufgenommenen Kurven über 10 s jeweils gemittelt. Diese Mittlung auf einen Herzzyklus erfolgt auf Basis der R-Zacken im EKG [Manikandan und Soman, 2012]. Da die dynamischen Bereiche in der Vibrationsamplitude und der Gewebebewegung um den QRS-Komplex (vgl. Kapitel 2.3.2) ablaufen, ist ein Trennen der Herzzyklen an der R-Zacke nicht sinnvoll. Die P-Welle als Beginn des Erregungsablaufes wäre sinnvoller, ist aber schlechter zu erfassen. Das PQ-Intervall kann bei einem Gesunden jedoch mit $PQ < 0,2 \text{ s}$ angegeben werden [Schmidt und Thews, 1997, S. 485]. Bei Erkrankung kann dieser Wert ansteigen. Aus dieser Überlegung werden die erfassten RR-Intervalle um 0,4 s zu früheren Zeiten ausgedehnt und anschließend gemittelt. Diese Mittlung erfolgt für jede der 10 s-Messungen separat und so, dass die R-Zacke auf den Zeitpunkt $t = 0$ gesetzt wird. Falls einzelne RR-Intervalle Unregelmäßigkeiten aufweisen, wie es z. B. bei Patienten mit Arrhythmien, können diese Intervalle manuell von der Mittlung ausgeschlossen werden. Um den Einfluss der intrinsischen Herztöne zu bestimmen, ist in Abbildung 3.32 eine gemittelte Untersuchung ohne externe Anregung und in Abbildung 3.33 mit externer Vibration gezeigt.

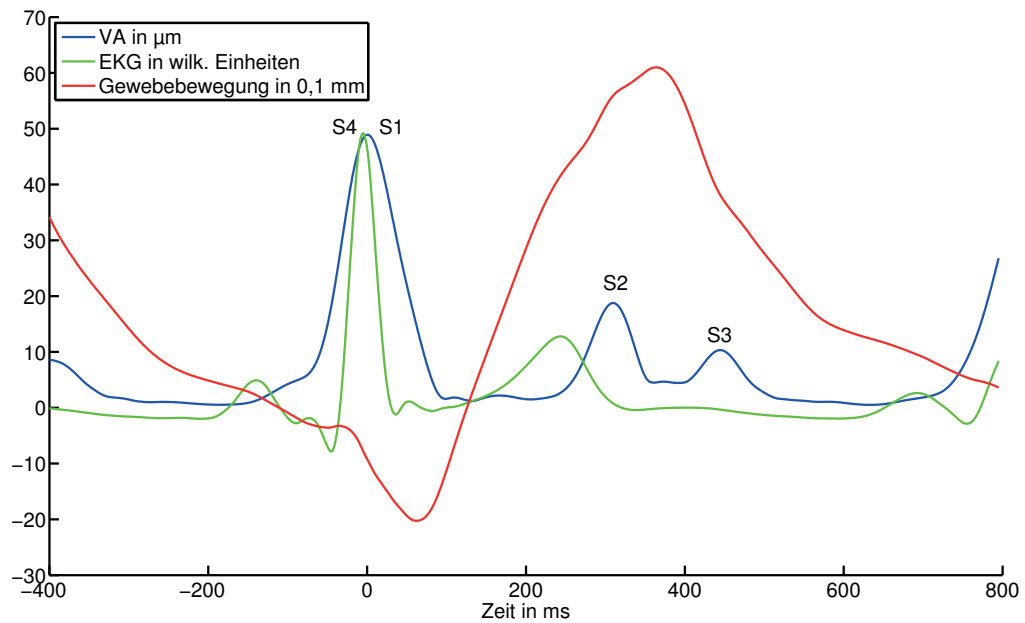


Abbildung 3.32: Dargestellt sind die über 10 s gemittelte Vibrationsamplitude, Gewebebewegung und EKG einer Untersuchung ohne externe Anregung. Die drei Peaks der Vibrationsamplitude sind auf die, durch die Herztöne (S1 bis S4) um 30 Hz intrinsisch angeregten Vibrationen zurückzuführen.

Die Vibrationsamplitude der durch die Herztöne um 30 Hz intrinsisch angeregten Vibrationen zeigt typische Peaks die zeitlich mit den Herztönen (vgl. Kapitel 2.3.2) übereinstimmen.

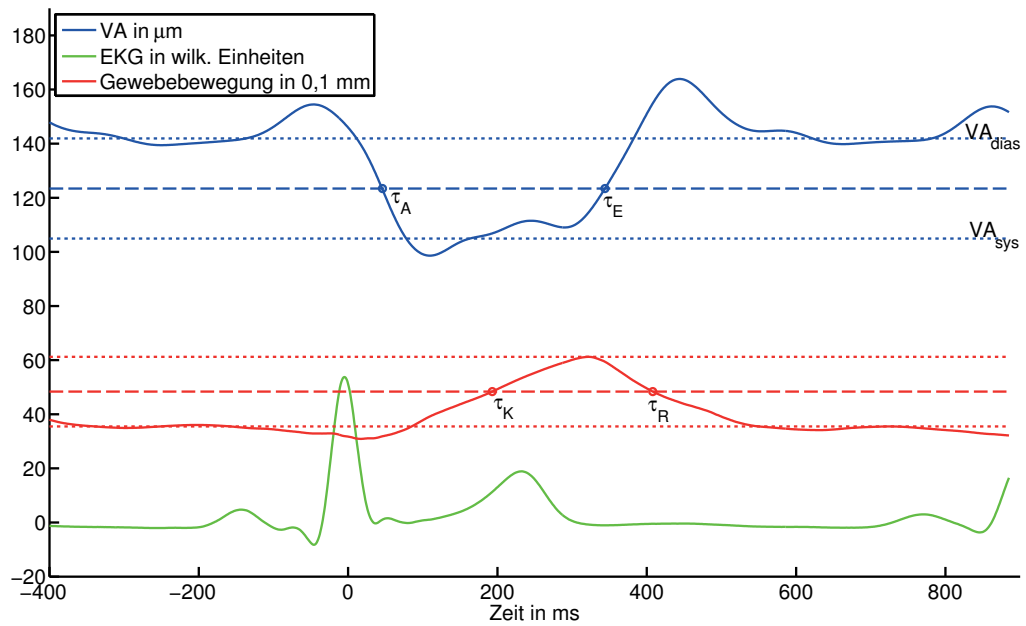


Abbildung 3.33: Dargestellt sind die über 10 s gemittelte Vibrationsamplitude, Gewebebewegung und EKG einer Untersuchung mit externer Anregung. Die systolischen und diastolischen Niveaus sind durch gepunktete Linien und ihr Mittelwert durch gestrichelte Linien dargestellt. Die Übergangspunkte von Systole zu Diastole und umgekehrt entsprechen den Schnittpunkten der mittleren Niveaus mit der Vibrationsamplitude bzw. Gewebebewegung und sind durch Punkte kenntlich gemacht.

Die Auswertung der Kurven erfolgt manuell. Aus der Vibrationsamplitudenkurve wird das diastolische Niveau VA_{dias} und das systolische Niveau VA_{sys} bestimmt (blau gepunktete Linien in Abbildung 3.33). Die Peaks auf der Vibrationsamplitude bei etwa -50 ms und 450 ms entstehen durch die Spannungstöne welche in Kapitel 2.1.6 beschrieben wurden. Diese Peaks werden bei der Bestimmung der Niveaus ignoriert. Die absoluten Werte der Niveaus skalieren linear mit der externen Anregung. Um einen unabhängigen Parameter zu erhalten wird der Quotient gebildet:

$$q = \frac{VA_{\text{dias}}}{VA_{\text{sys}}} . \quad (3.17)$$

Als charakteristische Zeitpunkte der Vibrationsamplitude haben sich die Übergangs-

punkte (blaue Punkte) erwiesen. Diese sind definiert als die Punkte bei denen die Vibrationsamplitude den Mittelwert aus diastolischem und systolischem Amplitudenniveau (gestrichelte blaue Linie) erreicht. Für die Gewebewegung wird äquivalent verfahren indem die Punkte bei dem die Gewebewegung den Mittelwert aus diastolischem und systolischem (maximalem) Wert erreicht definiert werden. Es ergeben sich vier Zeiten: Der Zeitpunkt der Muskelanspannung τ_A , der Herz-Kontraktion τ_K , der Muskelentspannung τ_E und der Herz-Relaxation τ_R . Aus diesen Zeiten können nun die Differenzzeiten von Anspannung zu Kontraktion $\tau_{AK} = \tau_K - \tau_A$ und Entspannung zu Relaxation $\tau_{ER} = \tau_R - \tau_E$ bestimmt werden. Die sich aus der Mittlung über die Herzzyklen ergebenden Werte werden über mehrere 10 s-Einzelmessungen gemittelt. Um den Einfluss der Herzrate bzw. des R-Zackenabstandes (RR) auf die abgegriffenen Zeiten zu reduzieren, werden sie mit Hilfe der Bazett-Formel normiert [Bazett, 1920]:

$$\tilde{\tau} = \tau \sqrt{\frac{1 \text{ s}}{RR}} . \quad (3.18)$$

Aus den Untersuchungen der Probanden ergeben sich die normierten Werte in Tabelle 3.5. Pro Untersuchung wurde dabei in jeder Atempause eine 10 s-Einzelmessung aufgenommen. Die sich aus den 5 bis 7 Einzelmessungen ergebenden Mittelwerte und Standardabweichungen sind aufgelistet.

<i>lfd. Nummer</i>	<i>Alter</i>	q	$\tilde{\tau}_A$	$\tilde{\tau}_K$	$\tilde{\tau}_E$	$\tilde{\tau}_R$	$\tilde{\tau}_{AK}$	$\tilde{\tau}_{ER}$	<i>Herzrate</i>
	Jahre		ms	ms	ms	ms	ms	ms	bpm
1	30	1,4(1)	108(24)	190(6)	332(47)	424(7)	81(28)	91(47)	63(3)
2	27	1,3(1)	55(7)	205(9)	365(17)	429(16)	150(14)	64(13)	66(4)
3	28	1,8(4)	85(11)	162(12)	327(22)	396(7)	77(17)	69(16)	54(3)
4	31	1,6(1)	15(10)	181(5)	334(43)	398(18)	166(8)	64(37)	66(5)
5	25	1,9(3)	65(24)	190(13)	396(44)	404(8)	125(31)	8(48)	62(3)
6	54	1,4(2)	37(53)	119(6)	375(46)	398(10)	82(49)	23(45)	57(2)
7	45	1,2(1)	63(16)	183(9)	335(45)	425(12)	119(9)	90(50)	56(3)
8	29	1,8(1)	43(10)	179(5)	387(27)	402(7)	136(10)	16(27)	69(2)
9	22	1,9(1)	2(20)	174(7)	347(29)	405(5)	173(15)	58(24)	66(2)
10	20	1,5(1)	63(10)	173(9)	322(12)	403(10)	111(15)	81(8)	63(3)
11	21	1,5(2)	103(30)	212(37)	396(48)	444(60)	109(34)	49(44)	63(3)
Patientin	77	1,9(5)	72(15)	251(12)	378(21)	484(9)	180(15)	107(26)	84(0)

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Herzlastografie an 11 gesunden Probanden und einer Patientin. Gezeigt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Probanden und die der Patientin.

Aus den 11 Probanden in Tabelle 3.5 ergeben sich Richtwerte für das gesunde Herz. Der Quotient beträgt $q = 1,6 \pm 0,3$ und die Zeitpunkte der Muskelanspannung $\tilde{\tau}_A = (58 \pm 33)$ ms, der Herz-Kontraktion $\tilde{\tau}_K = (179 \pm 25)$ ms, der Muskelentspannung $\tilde{\tau}_E = (356 \pm 29)$ ms und der Herz-Relaxation $\tilde{\tau}_R = (412 \pm 16)$ ms. Die Zeitdifferenzen betragen $\tilde{\tau}_{AK} = (121 \pm 34)$ ms und $\tilde{\tau}_{ER} = (56 \pm 29)$ ms und die Herzrate (62 ± 5) bpm. Die $\tilde{\tau}$ -Zeiten sind als Boxplots in Abbildung 3.34 gezeigt.

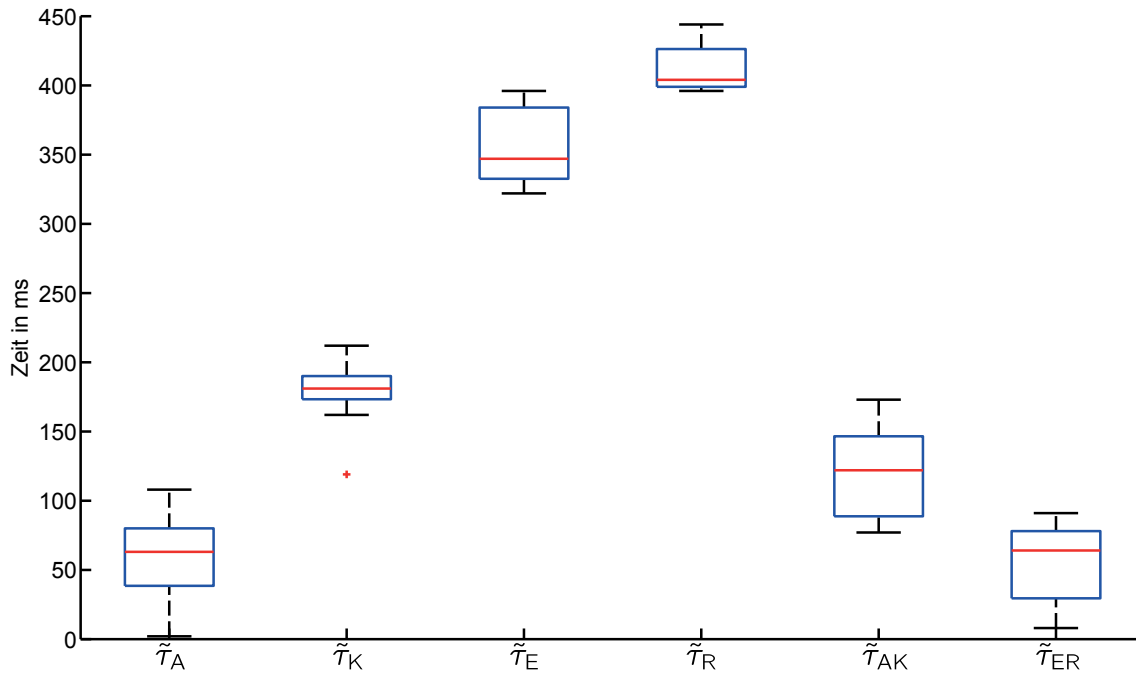


Abbildung 3.34: Gezeigt sind die gemittelte $\tilde{\tau}$ -Zeiten (Muskelanspannung $\tilde{\tau}_A$, Herz-Kontraktion $\tilde{\tau}_K$, Muskelentspannung $\tilde{\tau}_E$, Herz-Relaxation $\tilde{\tau}_R$ und die Differenzzeiten $\tilde{\tau}_{AK}$ und $\tilde{\tau}_{ER}$) der 11 Probanden aus Tabelle 3.5.

Nach der Bestimmung der Referenzwerte für gesunde Probanden wurde als Ausblick auf das diagnostische Potential eine Patientin mit diastolischer Herzinsuffizienz Grad II untersucht. Aus der Untersuchung der Patientin ergeben sich die Werte in Tabelle 3.5. Als Beispiel sind die gemittelten Kurven für eine Untersuchung der Patientin in Abbildung 3.35 dargestellt.

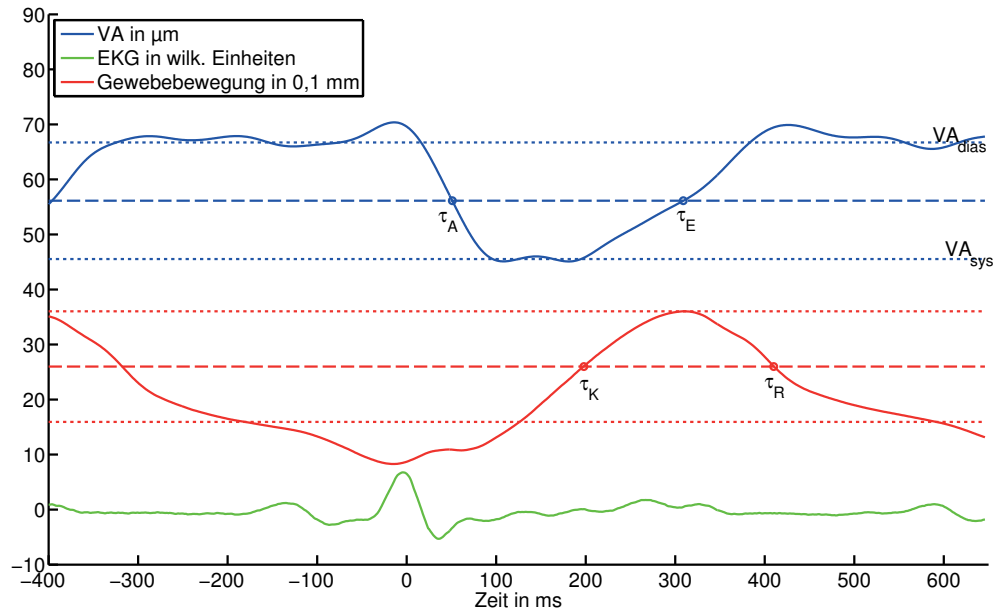


Abbildung 3.35: Dargestellt sind die über 10s gemittelte Vibrationsamplitude, Gewebebewegung und EKG einer Untersuchung der Patientin mit diastolischer Herzinsuffizienz Grad II.

3.5.5 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurden die elastischen Parameter für gesunde Probanden bestimmt und die Reproduzierbarkeit der Methode mittels mindestens 5 Wiederholungsmessungen untersucht. Die Reproduzierbarkeit unterscheidet sich je nach Proband und Parameter. Diese Schwankungen sind zum Teil auf die nicht pathologische Herzfrequenzvariabilität, die sich auch in der Herzrate widerspiegelt zurückzuführen. Zudem ist die Definition der τ -Zeiten über das mittlere Niveau zwar sehr stabil, aber berücksichtigt die genaue Form der zugrunde liegenden Kurven nicht. Dies bedeutet, dass bei der Untersuchung die Anzahl der Wiederholungsmessungen je nach aktueller Streuung erhöht werden muss. Trotz dessen ist die mittlere Streuung der $\tilde{\tau}$ -Zeiten innerhalb der Probanden mit 22 ms gering. Die Vibrationsamplituden in der Systole sind in allen Einzeluntersuchungen geringer als in der Diastole und bestätigen den Zusammenhang zwischen Muskelspannung und Vibrationsamplitude nach Gleichung (2.129). Die erwartete Kausalität zwischen EKG, Muskelspannung und Herzbewegung mit $0 < \tilde{\tau}_A < \tilde{\tau}_K < \tilde{\tau}_E < \tilde{\tau}_R$ konnte für alle Probanden bestätigt werden.

Der Vergleich der elastischen Werte ist aufgrund des Alleinstellungsmerkmals dieser Methode nur eingeschränkt möglich. Die Variation der Vibrationsamplituden bzw. Änderung der Scherwellengeschwindigkeit über dem Herzzyklus ist in Einklang mit der Literatur. So wurde mittels Magnetresonanzelastografie und verschiedenen Methoden der Ultraschallelastografie gezeigt, dass die Spannung in der Systole zunimmt bzw. die Scherwellengeschwindigkeit abnimmt ($q > 1$) (siehe Tabelle 3.6).

Name	Methode	Untersuchungsobjekt	q
Tzschätzsch	TH USE	Mensch	1,6
[Tzschätzsch et al., 2013]	TH USE	Mensch	1,7
[Hsu et al., 2007]	ARFI	invasiv, Hund	> 1
[Bouchard et al., 2011]	ARFI	invasiv, Hund	1,5
[Pernot et al., 2007]	Pulswellen-USE	Maus	1,7
[Urban et al., 2013]	LDUV	invasiv, Schwein	1,8
[Elgeti et al., 2010]	MRE	Schwein	2,3
[Elgeti et al., 2012]	MRE	Mensch	2,6

Tabelle 3.6: Vergleich der Änderung der Spannung zwischen Diastole und Systole zwischen verschiedenen elastografischen Methoden. Die Werte aus den Originaldaten wurden so umgerechnet, dass der gezeigte Quotient q mit dem der Vibrationsamplituden vergleichbar ist. Die Lamb-Wave-Dispersion Ultrasound Vibrometry (LDUV) betrachtet dabei Lamb-Wellen, welche die Scherwellenausbreitung für eine dünne Platte repräsentieren.

Aus Tabelle 3.6 ist zu entnehmen, dass der q -Wert innerhalb der Ultraschallelastografie (TH, ARFI, Pulswellen-USE und LDUV) sehr konsistent ist. Lediglich zur MRE gibt es eine starke Abweichung die jedoch auf den Auswahlbereich zurückzuführen ist. Dieser wurde in einen Bereich gelegt, welcher einen besonders starken Unterschied zwischen Diastole und Systole zeigt. Zudem kann es durch die geringere Auflösung im Vergleich zum Ultraschall zu einer Unterschätzung der Vibrationsamplitude bei geringen Auslenkungen kommen. Beide Effekte implizieren einen hohen Quotienten q .

Ein genauer Vergleich der $\tilde{\tau}$ -Zeiten ist nur mit früheren eigenen Arbeiten der zeitharmonischen USE und MRE möglich. Die in früheren Artikeln veröffentlichten Zeiten stimmen dabei mit denen aus dieser Arbeit überein [Elgeti et al., 2010, 2012;

Tzschätzsch et al., 2012, 2013]. Dies zeigt, dass die Methode der zeitharmonischen Elastografie unabhängig vom verwendeten bildgebenden Verfahren konsistente Messgrößen liefert. Die $\tilde{\tau}_{AK}$ und $\tilde{\tau}_{ER}$ entsprechen im weitesten Sinne den isovolumetrischen Kontraktionszeit $IVC = (63 \pm 14)$ ms und Relaxationszeiten $IVR = (70 \pm 22)$ ms aus der Echokardiografie [Spencer et al., 2004]. Diese werden über die Flussprofile der Herzklappen bestimmt und charakterisieren die Volumenänderung [Weidemann et al., 2013]. Die isovolumetrischen Zeiten sind daher nicht direkt mit den Zeiten aus der USE, welche aus Spannungsänderung und Gewebebewegung ermittelt werden vergleichbar.

Die Untersuchung der Patientin mit diastolischer Herzinsuffizienz Grad II hatte eine Streuung der $\tilde{\tau}$ -Zeiten die mit der intraindividuellen Streuung der Probanden vergleichbar ist. Im Vergleich der Probanden mit der Patientin zeigt sich, dass die Werte der Gewebebewegung $\tilde{\tau}_R = 484$ ms und die diastolische Differenzzeit $\tilde{\tau}_{ER} = 107$ ms der Patientin deutlich höher als $\tilde{\tau}_R = 412$ ms und $\tilde{\tau}_{ER} = 56$ ms der Probanden ist. Die diastolische Differenzzeit ist vor allem durch die vergrößerte $\tilde{\tau}_R$ -Zeit erhöht. Jedoch ist der apparente Anstieg der Vibrationsamplitude in Abbildung 3.35 deutlich flacher als in Abbildung 3.33. Trotz der Tatsache, dass hier nur eine Patientin analysiert wurde, sollte für die zukünftigen Betrachtungen die Vibrationsamplitude genauer charakterisiert werden. Für den Literaturvergleich wird eine Studie von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in der Altersspanne von 47 bis 70 Jahren herangezogen [Elgeti et al., 2010]. Diese Patienten haben Differenzzeiten von $\tilde{\tau}_{AK} = (173 \pm 50)$ ms und $\tilde{\tau}_{ER} = (142 \pm 68)$ ms und sind mit den Zeiten der Patientin aus dieser Arbeit mit $\tilde{\tau}_{AK} = (180 \pm 15)$ ms und $\tilde{\tau}_{ER} = (107 \pm 26)$ ms vergleichbar.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die prinzipielle Machbarkeit und das diagnostische Potential der zeitharmonischen Ultraschallelastografie für die Abgrenzung der Leberfibrose und der diastolischen Herzinsuffizienz konnte in dieser Arbeit gezeigt werden. Auf Basis der physikalischen und medizinischen Grundlagen wurden zwei Verfahren entwickelt, mit denen die viskoelastischen Gewebeeigenschaften in verschiedenen Organen gemessen werden können.

4.1 Studie zur Abgrenzung der Leberzirrhose

Für die Studie zur Abgrenzung der Leberzirrhose wurde vorweg ein Phantomexperiment (Kapitel 3.3) durchgeführt. An diesem konnten die Grundlagen des Auswertalgorithmus demonstriert und validiert werden. Die winkelabhängige Überschätzung der Scherwellengeschwindigkeit stimmte dabei mit der Erwartung aus der Simulation überein. Zur Bestimmung der viskoelastischen Größen mit einer alternativen Methode wurde eine Untersuchung mittels Magnetresonanzelastografie durchgeführt. Sowohl die Scherwellengeschwindigkeit als auch der Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit über die Frequenz lieferte bei beiden Methoden vergleichbare Werte.

Für die Untersuchung der Leber (Kapitel 3.4) von Probanden und Patienten wurde eine modifizierte Patientenliege verwendet. Der in die Liege integrierte Lautsprecher, regt zeitharmonische Schwingungen in verschiedenen Frequenzen an. Die Scherwellen im Bereich 30 Hz bis 60 Hz durchdringen die gesamte Leber und werden mit einem handelsüblichen Ultraschallscanner detektiert. Eine Untersuchung besteht aus etwa 40 Einzelmessungen à 1 s wodurch sich eine Gesamtuntersuchungszeit von unter 10 min ergibt. Aus der anschließenden Auswertung ergibt sich die mittlere Scherwellengeschwindigkeit und der Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde an 11 Probanden und 29 Patienten die Machbarkeit der vorgestellten Methode demonstriert. Die elastografische Untersuchung kann nach nur kurzer Einarbeitungszeit von Medizinern, mit Erfahrung im Bereich der

Sonografie, durchgeführt werden. Dies ebnet den Weg zur breiten Anwendung der Methode in der klinischen Routine. Die Aufnahme der Daten erfolgt mit einem kommerziell erhältlichen Ultraschallscanner und die Auswertung findet in einem zusätzlichen Rechner statt. Dadurch kann der Aufnahmerechner auch für andere klinische Aufgaben eingesetzt werden. Lediglich die Notwendigkeit einer modifizierten Patientenliege schränkt die Flexibilität der Untersuchungsmethode geringfügig ein.

Für die vorgestellte Studienkohorte konnte mittels der Scherwellengeschwindigkeit eine 100 %ige Abgrenzbarkeit von Probanden zu Patienten mit Zirrhose nachgewiesen werden. Die Scherwellengeschwindigkeit der Probanden beträgt $(1,77 \pm 0,15) \frac{\text{m}}{\text{s}}$ und die der Patienten $(3,10 \pm 0,55) \frac{\text{m}}{\text{s}}$. Das Bestimmen der Grenzwerte muss im Rahmen einer größeren Studie erfolgen. Da nur zwei Patienten mit einer mittelgradigen Fibrose eingeschlossen waren, konnte die Abgrenzung zwischen Gesunden und Patienten mit Fibrose nicht untersucht werden. Dies und die direkte Korrelation mit verschiedenen anderen elastografischen Methoden gehören zu den Fragestellungen einer größeren Folgestudie. Die Vorteile der zeitharmonische Ultraschallelastografie bestehen in der hohen Eindringtiefe sowie der Unempfindlichkeit gegenüber Aszites. Aufgrund der multifrequenten Anregung können mehrere Frequenzen mit einer einzigen Messung akquiriert werden. Dadurch erhöht sich die Stabilität der Ergebnisse bei unverändert kurzer Untersuchungszeit. Diese Stabilität der zeitharmonischen Ultraschallelastografie ermöglicht die Detektion von geringen Änderungen der Scherwellengeschwindigkeit in der Leber. Dies wurde in zwei Folgestudien bereits gezeigt. Zum einen konnte Ipek-Ugay et al. zeigen, dass eine Flüssigkeitszufuhr die Perfusion der Leber erhöht und mit einer 11 %igen Erhöhung der Scherwellengeschwindigkeit einhergeht [Ipek-Ugay et al., 2016]. Zum andern habe ich in einer Folgestudie gezeigt, dass ein TIPS für eine Reduzierung der Perfusion sorgt und mit einer Erniedrigung der Scherwellengeschwindigkeit einhergeht. [Tzschätzsch et al., 2016c].

Das verwendete breite Frequenzspektrum erlaubt die Bestimmung der Dispersionsrelation der Scherwellengeschwindigkeit. Diese zusätzliche Information war bei der Abgrenzung der Leberzirrhose weniger signifikant als die Abgrenzung mittels der Scherwellengeschwindigkeit. Jedoch bei Erkrankungen, die vor allem die viskosen bzw. dämpfenden Gewebeparameter verändern, könnte der Anstieg der Scherwellengeschwindigkeit von diagnostischer Relevanz sein. Studien zur Lebersteatose zeigen eine Erhöhung der Dispersion der Leber bei zunehmendem Steatosegrad [Sasso et al., 2010; Barry et al., 2012; Carvalhana et al., 2014].

Ein weiteres Anwendungsgebiet der zeitharmonischen Ultraschallelastografie im

Abdomen stellt die Milz dar. Die Milz ist annähernd homogen und gut sonografisch erfassbar. Die Bestimmung der Wellenlänge im Auswertalgorithmus erfolgt mittels Filterung und anschließender Regression mit Minimierung der L1-Norm. Dies stabilisiert den Algorithmus, bringt aber auch die Randbedingung mit sich, dass mindestens eine Scherwellenlänge in das zu untersuchende Organ passen muss. Für kleinere Organe wie die Milz sollte daher eine Adaption der verwendeten Frequenzen erfolgen. Erste Versuche der Milz-Elastografie zeigen vielversprechende Resultate.

Eine andere Weiterentwicklungsmöglichkeit der Methode stellt das gleichzeitige Messen mehrerer Auslenkungskomponenten und/oder Propagationskomponenten dar. Dies könnte die Anzahl der unabhängigen Einzelmessungen reduzieren und im Idealfall sogar schon aus einer einzelnen Messung die Gewebeinformationen bestimmen. Veröffentlichungen von Zhao et al. zeigen die prinzipielle Machbarkeit der zeitharmonischen Scherwellenelastografie im in 2D [Song et al., 2014; Zhao et al., 2014]. Durch eigene Weiterentwicklung der eindimensionalen Methode aus dieser Arbeit gelang es mir, unter Verwendung eines neuen Inversionsalgorithmus [Tzschätzsch et al., 2016a], zweidimensionale Elastogramme schon aus einer Einzelmessung zu erzeugen [Tzschätzsch et al., 2016b].

4.2 Studie zur Abgrenzung der diastolischen Herzinsuffizienz

Die Studie zur Charakterisierung der zeitaufgelösten Elastografie des Herzens wurde vorrangig an gesunden Probanden durchgeführt. Wie bei der zeitharmonischen Leberelastografie erfolgte die Erzeugung der Scherwellen mittels eines in einer Patientenliege integrierten Lautsprechers. Die erzeugte 30 Hz-Vibration wurde unter B-Mode gestützter Planung in einem kleinen Bereich des linken Ventrikels zeitaufgelöst erfasst. Die Ergebnisse bestätigen die Kausalität von elektrochemischer Aktivierung (EKG), Muskelanspannung (Vibrationsamplitude) und Herzkontraktion und decken sich mit vorhergehenden Studien der AG Elastografie der Charité – Universitätsmedizin Berlin [Tzschätzsch et al., 2012, 2013]. Die zeitharmonische Ultraschallelastografie am menschlichen Herzen ist zum heutigen Stand die einzige Methode, welche die Herzspannung nicht invasiv und mit hoher Zeitauflösung (1 ms) bestimmen kann. Das diagnostische Potential zeigt sich im exemplarischen Vergleich der Vibrationsamplituden zwischen gesunden Probanden und einer Patientin mit diastolischer Herzinsuffizienz. Sollte sich die Beobachtung einer veränderten Amplitudenfunk-

tion in weiteren Studien bestätigen, so bietet dieses Verfahren dem Kardiologen eine zuverlässige und vor allem direkte Methode zur Bestimmung und Graduierung der Herzmuskelspannung. Dies kann die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz deutlich verbessern.

Die diagnostische Relevanz der zeitharmonischen Herzelastografie mittels MRT wurde in der AG Elastografie bereits bestätigt. Elgeti et al. zeigte, dass bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz sowohl die Zeit von Muskelanspannung bis zur Herzkontraktion ($\tilde{\tau}_{AK}$) als auch die Zeit von der Muskelentspannung bis Herzrelaxation ($\tilde{\tau}_{ER}$) signifikant erhöht sind [Elgeti et al., 2010]. Auch die mittleren Vibrationsamplituden im Herzen sind mit zunehmender Herzinsuffizienz aufgrund der sich erhöhenden Herzspannung verringert [Elgeti et al., 2014]. In weiteren Studien mit Patienten muss nun gezeigt werden, dass diese Effekte auch mittels der zeitharmonischen Ultraschallelastografie nachgemessen werden können.

Eine Weiterentwicklungsmöglichkeit der zeitharmonischen Herzelastografie besteht in der Detektion einer weiteren Auslenkungskomponente im Herzen. So kann durch Aufnahme mehrerer benachbarter M-Mode-Linien neben der bereits erfassten axialen Auslenkung auch die laterale detektiert werden. Dies ermöglicht eine noch genauere Bestimmung der Vibrationsamplitude und würde gleichzeitig den kardiologischen Schnitt nicht nur auf die parasternale Achse beschränken. Alternativ könnten die einzelnen M-Mode-Linien zur Erzeugung einer groben Ortsauflösung auch lateral angeordnet werden. Als Fernziel der Entwicklung steht die zeit- und orts aufgelöste quantitative Elastografie des Herzens mittels Sonografie. Eine solche Methode würde die zyklische Änderung des myokardialen Schermoduls als Motor der Herzfunktion direkter abbilden als jede andere gegenwärtig verfügbare und morphologisch basierte Technik der Echokardiografie. Erste Schritte in Richtung laterale Ortsauflösung und Quantifizierung der Scherwellengeschwindigkeit sind durch eigene Versuche mit einer Auswertung auf Basis der zeitharmonischen 2D-Ultraschallelastografie bereits erfolgt.

Literaturverzeichnis

Aki Keiiti und Richards Paul G. *Quantitative Seismology*. University Science Books, Sausalito, Kalifornien, 2. Auflage, 2002. ISBN 0935702962. DOI: 10.1146/annurev.ea.09.050181.002125.

Asbach Patrick, Klatt Dieter, Schlosser Beate, Biermer Michael, Muche Marion, Rieger Anja, Loddenkemper Christoph, Somasundaram Rajan, Berg Thomas, Hamm Bernd, Braun Juergen, und Sack Ingolf. Viscoelasticity-based Staging of Hepatic Fibrosis with Multifrequency MR Elastography. *Radiology*, 257(1):80–86, oct 2010. ISSN 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.10092489.

Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C., Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J-M, D’Onofrio M, Drakonaki E., Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja O., Havre R., Jenssen C, Klauser A., Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, und Piscaglia F. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 34(02):169–184, apr 2013. ISSN 0172-4614. DOI: 10.1055/s-0033-1335205.

Barry Christopher T., Mills Bradley, Hah Zaegyoo, Mooney Robert A., Ryan Charlotte K., Rubens Deborah J., und Parker Kevin J. Shear Wave Dispersion Measures Liver Steatosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 38(2):175–182, feb 2012. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.10.019.

Bavu Éric, Gennisson Jean-Luc, Couade Mathieu, Bercoff Jeremy, Mallet Vincent, Fink Mathias, Badel Anne, Vallet-Pichard Anaïs, Nalpas Bertrand, Tanter Mickaël, und Pol Stanislas. Noninvasive In Vivo Liver Fibrosis Evaluation Using Supersonic Shear Imaging: A Clinical Study on 113 Hepatitis C Virus Patients. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(9):1361–1373, sep 2011. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.05.016.

- Bazett J C. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart*, 7:353–367, 1920. ISSN 00401706. DOI: 10.2307/1269508.
- Bedossa P und Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 24(2):289–293, aug 1996. ISSN 0270-9139. DOI: 10.1002/hep.510240201.
- Bercoff J  r  my, Tanter Micka  l, und Fink Mathias. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 51(4):396–409, apr 2004. ISSN 0885-3010. DOI: 10.1109/TUFFC.2004.1295425.
- Bouchard Richard R, Hsu Stephen J, Wolf Patrick D, und Trahey Gregg E. In vivo cardiac, acoustic-radiation-force-driven, shear wave velocimetry. *Ultrasonic imaging*, 31(3):201–13, jul 2009. ISSN 0161-7346.
- Bouchard Richard R., Hsu Stephen J., Palmeri Mark L., Rouze Ned C., Nightingale Kathryn R., und Trahey Gregg E. Acoustic Radiation Force-Driven Assessment of Myocardial Elasticity Using the Displacement Ratio Rate (DRR) Method. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(7):1087–1100, jul 2011. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.04.005.
- Carcione Jos   M. *Wave Fields in Real Media: Wave Propagation in Anisotropic, Anelastic, Porous and Electromagnetic Media*. Elsevier Science, Amsterdam, 2. Auflage, 2007. ISBN 0-08-046408-4.
- Carvalhana Sofia, Leit  o Jorge, Alves Ana C., Bourbon Mafalda, und Cortez-Pinto Helena. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. *Liver International*, 34(6):e111–e117, jul 2014. ISSN 14783223. DOI: 10.1111/liv.12305.
- Cassinotto Christophe, Lapuyade Bruno, A  t-Ali Ania, Vergniol Julien, Gaye Delphine, Foucher Juliette, Bailacq-Auder Claire, Chermak Faiza, Le Bail Brigitte, und L  dinghen de Victor. Liver Fibrosis: Noninvasive Assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Elastography-Comparison with FibroScan M and XL Probes and FibroTest in Patients with Chronic Liver Disease. *Radiology*, 269(1): 283–292, oct 2013. ISSN 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.13122208.

- Cassinotto Christophe, Lapuyade Bruno, Mouries Amaury, Hiriart Jean-Baptiste, Vergniol Julien, Gaye Delphine, Castain Claire, Le Bail Brigitte, Chermak Faiza, Foucher Juliette, Laurent François, Montaudon Michel, und De Ledinghen Victor. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan. *Hepatology*, 61(3):550–557, sep 2014. ISSN 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.044.
- Chen Hao, Varghese Tomy, Rahko Peter S., und Zagzebski J.A. Ultrasound frame rate requirements for cardiac elastography: Experimental and in vivo results. *Ultrasonics*, 49(1):98–111, jan 2009. ISSN 0041624X. DOI: 10.1016/j.ultras.2008.05.007.
- Chen Shigao, Sanchez William, Callstrom Matthew R, Gorman Brian, Lewis Jason T, Sanderson Schuyler O, Greenleaf James F, Xie Hua, Shi Yan, Pashley Michael, Shamdasani Vijay, Lachman Michael, und Metz Stephen. Assessment of Liver Viscoelasticity by Using Shear Waves Induced by Ultrasound Radiation Force. *Radiology*, 266(3):964–970, mar 2013. ISSN 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.12120837.
- Child C G und Turcotte J G. Surgery and portal hypertension. *Major problems in clinical surgery*, 1:1–85, 1964. ISSN 0025-1062.
- Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O., Klauser A., Sporea I, Calliada F, Cantisani V, D’Onofrio M, Drakonaki E., Fink M, Friedrich-Rust M, Fromageau J, Havre R., Jenssen C, Ohlinger R, SÄfftoiu A, Schaefer F, und Dietrich C. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 34(03):238–253, apr 2013. ISSN 0172-4614. DOI: 10.1055/s-0033-1335375.
- Degos Francoise, Perez Paul, Roche Bruno, Mahmoudi Amel, Asselineau Julien, Voitot Hélène, und Bedossa Pierre. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *Hepatology*, 53(6):1013–1021, dec 2010. ISSN 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.035.
- Dössel Olaf. *Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung*. Springer-Verlag, Berlin, 2000. ISBN 3-540-66014-3.

- Dresner M A, Rose G H, Rossman P J, Smith J A, Muthupillai R, und Ehman R L. Functional MR Elastography of Human Skeletal Muscle. In *ISMRM 1997 Annual Meeting*, Volume 28, Seite 1997, Sydney, Australien, apr 1997.
- Elgeti Thomas, Rump Jens, Hamhaber Uwe, Papazoglou Sebastian, Hamm Bernd, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Cardiac magnetic resonance elastography. Initial results. *Investigative Radiology*, 43(11):762–72, nov 2008. ISSN 1536-0210. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181822085.
- Elgeti Thomas, Beling Mark, Hamm Bernd, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Elasticity-based determination of isovolumetric phases in the human heart. *Cardiovascular Magnetic Resonance*, 12(1):60, 2010. ISSN 1532-429X. DOI: 10.1186/1532-429X-12-60.
- Elgeti Thomas, Tzschätzsch Heiko, Hirsch Sebastian, Krefting Dagmar, Klatt Dieter, Niendorf Thoralf, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Vibration-synchronized magnetic resonance imaging for the detection of myocardial elasticity changes. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(4):919–924, apr 2012. ISSN 07403194. DOI: 10.1002/mrm.24185.
- Elgeti Thomas, Knebel Fabian, Hättasch Robert, Hamm Bernd, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Shear-wave Amplitudes Measured with Cardiac MR Elastography for Diagnosis of Diastolic Dysfunction. *Radiology*, 271(3):681–687, jun 2014. ISSN 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.13131605.
- Federov Fedor I. *Theory of Elastic Wave in Crystal*. Plenum Press, New York, 1968.
- Fujimoto Koichi, Sawabe Motoji, Sasaki Mina, Kino Kenji, und Arai Tomio. Undiagnosed cirrhosis occurs frequently in the elderly and requires periodic follow ups and medical treatments. *Geriatrics & Gerontology International*, 8(3):198–203, sep 2008. ISSN 14441586. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2008.00470.x.
- GBEa . Gesundheitsbericht 2006. Gesundheitsberichterstattung des Bundes <https://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2006.pdf>, 2006.
- GBEb . Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Behandlungsort (ab 2000). Gesundheitsberichterstattung des Bundes <https://www.gbe-bund.de/>, 2015.

- GBEc . Sterbefälle, Sterbeziffer, Ränge, Anteile der 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gesundheitsberichterstattung des Bundes <https://www.gbe-bund.de/>, 2014.
- GBEd . Krankheitskosten nach Alter und Geschlecht. Gesundheitsberichterstattung des Bundes <https://www.gbe-bund.de/>, 2010.
- Gerthsen Christian und Mesched Dieter. *Gerthsen Physik*. Springer-Verlag, Berlin, 22. Auflage, 2004. ISBN 3-540-02622-3.
- Gilja Odd Helge, Heimdal Andreas, Hausken Trygve, Gregersen Hans, Matre Knut, Berstad Arnold, und Ødegaard Svein. Strain during gastric contractions can be measured using Doppler ultrasonography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(11-12):1457–1465, nov 2002. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/S0301-5629(02)00614-2.
- Godfrey Edmund M., Mannelli Lorenzo, Griffin Nyree, und Lomas David J. Magnetic Resonance Elastography in the Diagnosis of Hepatic Fibrosis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 34(1):81–88, feb 2013. ISSN 08872171. DOI: 10.1053/j.sult.2012.11.007.
- Golenhofen Klaus. *Basislehrbuch Physiologie*. Urban & Fischer, München, 4. Auflage, 2006. ISBN 3-437-42482-3.
- Hamilton Mark und Blackstock David T. *Nonlinear acoustics*. Academic Press, San Diego, 1. Auflage, 1998. ISBN 9780123218605.
- Heimdal Andreas, Støylen Asbjørn, Torp Hans, und Skjærpe Terje. Real-Time Strain Rate Imaging of the Left Ventricle by Ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 11(11):1013–1019, nov 1998. ISSN 08947317. DOI: 10.1016/S0894-7317(98)70151-8.
- Hsu Stephen J., Bouchard Richard R., Dumont Douglas M., Wolf Patrick D., und Trahey Gregg E. In Vivo Assessment of Myocardial Stiffness with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 33(11):1706–1719, nov 2007. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.05.009.
- Huwart Laurent, Peeters Frank, Sinkus Ralph, Annet Laurence, Salameh Najat, Beek ter Leon C., Horsmans Yves, und Van Beers Bernard E. Liver fibrosis: non-invasive

- assessment with MR elastography. *NMR in Biomedicine*, 19(2):173–179, apr 2006. ISSN 0952-3480. DOI: 10.1002/nbm.1030.
- Huwart Laurent, Sempoux Christine, Vicaud Eric, Salameh Najat, Annet Laurence, Danse Etienne, Peeters Frank, Beek ter Leon C., Rahier Jacques, Sinkus Ralph, Horsmans Yves, und Van Beers Bernard E. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*, 135(1):32–40, jul 2008. ISSN 00165085. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.076.
- Ipek-Ugay Selcan, Tzschätzsch Heiko, Hudert Christian, Marticorena Garcia Stephan Rodrigo, Fischer Thomas, Braun Jürgen, Althoff Christian, und Sack Ingolf. Time Harmonic Elastography Reveals Sensitivity of Liver Stiffness to Water Ingestion. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 42(6):1289–1294, jun 2016. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.12.026.
- Jara M, Bednarsch J, Lock J., Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, und Stockmann M. Der LiMAx-Test: ein neuer diagnostischer Test zur Messung der aktuellen Leberfunktionskapazität. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(08): 387–391, feb 2014. ISSN 0012-0472. DOI: 10.1055/s-0033-1360061.
- Ji Dong, Shao Qing, Han Ping, Li Fan, Li Bing, Zang Hong, Niu Xiaoxia, Li Zhongbin, Xin Shaojie, und Chen Guofeng. The Frequency and Determinants of Liver Stiffness Measurement Failure: A Retrospective Study of Real-Life 38,464 Examinations. *PLoS ONE*, 9(8):e105183, aug 2014. ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0105183.
- Klatt Dieter, Asbach Patrick, Rump Jens, Papazoglou Sebastian, Somasundaram Rajan, Modrow Jens, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. In Vivo Determination of Hepatic Stiffness Using Steady-State Free Precession Magnetic Resonance Elastography. *Investigative Radiology*, 41(12):841–848, dec 2006. ISSN 0020-9996. DOI: 10.1097/01.rli.0000244341.16372.08.
- Konofagou E., D’Hooge J., und Ophir J. Cardiac elastography-a feasibility study. In *2000 IEEE Ultrasonics Symposium. Proceedings. An International Symposium (Cat. No.00CH37121)*, Volume 2, Seiten 1273–1276. IEEE, 2000. ISBN 0-7803-6365-5. DOI: 10.1109/ULTSYM.2000.921555.
- Konofagou Elisa, Lee Wei-Ning, Luo Jianwen, Provost Jean, und Vappou Jonathan. Physiologic Cardiovascular Strain and Intrinsic Wave Imaging. *Annual Review*

- of Biomedical Engineering*, 13(1):477–505, aug 2011. ISSN 1523-9829. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071910-124721.
- Kruse S A, Dresner M A, Rossman P J, Felmlee J P, Jack C R, und Ehman R L. Palpation of the Brain using Magnetic Resonance Elastography. In *Proc 7th Annual Meeting ISMRM*, Seite 258, Philadelphia, Pennsylvania, USA, may 1999.
- Lai Michael W, Rubin David, und Krempel Erhard. *Introduction to Continuum Mechanics*. Butterworth-Heinemann, Burlington, 3. Auflage, 1996. ISBN 0-7506-2894-4.
- Landau L D und Lifshitz E M. *Theory of Elasticity*, Volume 7. Butterworth-Heinemann, Oxford, 3. Auflage, 1998. ISBN 0-7506-2633-X.
- Lingen Helmut, Editor. *Medizin Mensch Gesundheit*. Lingen Verlag, Köln, 2005.
- Malinowski Maciej, Jara Maximilian, Lüttgert Katja, Orr James, Lock Johan Friso, Schott Eckart, und Stockmann Martin. Enzymatic Liver Function Capacity Correlates with Disease Severity of Patients with Liver Cirrhosis: A Study with the LiMAx Test. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(12):2983–2991, 2014. ISSN 15732568. DOI: 10.1007/s10620-014-3250-z.
- Manikandan M. Sabarimalai und Soman K. P. A novel method for detecting R-peaks in electrocardiogram (ECG) signal. *Biomedical Signal Processing and Control*, 7(2):118–128, 2012. ISSN 17468094. DOI: 10.1016/j.bspc.2011.03.004.
- Menche Nicole. *Biologie, Anatomie, Physiologie*. Urban & Fischer, München, 6. überarb Auflage, 2007a. ISBN 978-3-437-26801-4.
- Menche Nicole, Editor. *Pflege Heute*. Urban & Fischer Verlag, München, 4. Auflage, 2007b. ISBN 978-3-437-28140-2.
- Müller Gerhard. Theorie elastischer Wellen. Technischer Report, Institut für Meteorologie und Geophysik, Universität Frankfurt, 1994.
- Muthupillai R, Lomas D., Rossman P., Greenleaf J., Manduca A, und Ehman R. Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. *Science*, 269(5232):1854–1857, sep 1995. ISSN 0036-8075. DOI: 10.1126/science.7569924.

- Nelder J. A. und Mead R. A Simplex Method for Function Minimization. *The Computer Journal*, 7(4):308–313, jan 1965. ISSN 0010-4620. DOI: 10.1093/comjnl/7.4.308.
- Nightingale Kathryn, Soo Mary Scott, Nightingale Roger, und Trahey Gregg. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(2):227–235, feb 2002. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/S0301-5629(01)00499-9.
- Nightingale Kathryn, McAleavey Stephen, und Trahey Gregg. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 29(12):1715–1723, dec 2003. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.08.008.
- Nightingale Kathryn R., Palmeri Mark L, Nightingale Roger W, und Trahey Gregg E. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 110(1):625, jul 2001. ISSN 00014966. DOI: 10.1121/1.1378344.
- Oh Jae K., Park S.-J., und Nagueh Sherif F. Established and Novel Clinical Applications of Diastolic Function Assessment by Echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 4(4):444–455, jul 2011. ISSN 1941-9651. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961623.
- Ophir J. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging*, 13(2):111–134, apr 1991. ISSN 01617346. DOI: 10.1016/0161-7346(91)90079-W.
- O’Rourke Michael F., Staessen Jan A., Vlachopoulos Charalambos, Duprez Daniel, und Plante G. e. E. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American Journal of Hypertension*, 15(5):426–444, may 2002. ISSN 0895-7061. DOI: 10.1016/S0895-7061(01)02319-6.
- Parker K.J., Huang S.R., Musulin R.A., und Lerner R.M. Tissue response to mechanical vibrations for sonoelasticity imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 16(3):241–246, jan 1990. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/0301-5629(90)90003-U.

- Pernot Mathieu, Fujikura Kana, Fung-Kee-Fung Simon D., und Konofagou Elisa E. ECG-gated, Mechanical and Electromechanical Wave Imaging of Cardiovascular Tissues In Vivo. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 33(7):1075–1085, jul 2007. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.02.003.
- Pesavento Andreas, Perrey C., Krueger M., und Ermert H. A time-efficient and accurate strain estimation concept for ultrasonic elastography using iterative phase zero estimation. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 46(5):1057–1067, sep 1999. ISSN 0885-3010. DOI: 10.1109/58.796111.
- Plewes D B, Betty I, Urchuk S N, und Soutar I. Visualizing tissue compliance with MR imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 5(6):733–738, nov 1995. ISSN 10531807. DOI: 10.1002/jmri.1880050620.
- Poynard Thierry, Munteanu Mona, Luckina Elena, Perazzo Hugo, Ngo Yen, Royer Luca, Fedchuk Larysa, Sattonnet Florence, Pais Raluca, Lebray Pascal, Rudler Marika, Thabut Dominique, und Ratziu Vlad. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: Applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *Hepatology*, 58(5):928–935, may 2013. ISSN 01688278. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.021.
- Pugh R. N. H., Murray-Lyon I M, Dawson J L, Pietroni M C, und Williams Roger. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 60(8):646–649, aug 1973. ISSN 00071323. DOI: 10.1002/bjs.1800600817.
- Rockey Don C., Caldwell Stephen H., Goodman Zachary D., Nelson Rendon C., und Smith Alastair D. Liver biopsy. *Hepatology*, 49(3):1017–1044, mar 2009. ISSN 02709139. DOI: 10.1002/hep.22742.
- Rouvière Olivier, Yin Meng, Dresner M Alex, Rossman Phillip J, Burgart Lawrence J, Fidler Jeff L, und Ehman Richard L. MR Elastography of the Liver: Preliminary Results. *Radiology*, 240(2):440–448, aug 2006. ISSN 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.2402050606.
- Rump Jens, Klatt Dieter, Braun Jürgen, Warmuth Carsten, und Sack Ingolf. Fractional encoding of harmonic motions in MR elastography. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(2):388–395, feb 2007. ISSN 07403194. DOI: 10.1002/mrm.21152.

- Sandrin Laurent, Tanter Mickaël, Gennisson J.-L., Catheline Stefan, und Fink Mathias. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 49(4): 436–446, apr 2002. ISSN 0885-3010. DOI: 10.1109/58.996561.
- Sandrin Laurent, Fourquet Bertrand, Hasquenoph Jean-Michel, Yon Sylvain, Fournier Céline, Mal Frédéric, Christidis Christos, Zioli Marianne, Poulet Bruno, Kazemi Farad, Beaugrand Michel, und Palau Robert. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 29(12):1705–1713, dec 2003. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
- Sarvazyan A P, Rudenko O V, Swanson Scott D, Fowlkes J Brian, und Emelianov Stanislav Y. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 24(9):1419–35, nov 1998. ISSN 0301-5629. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-5629\(98\)00110-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-5629(98)00110-0).
- Sarvazyan Armen, Hall Timothy J, Urban Matthew W, Fatemi Mostafa, Aglyamov Salavat R, und Garra Brian S. An Overview Of Elastography - An Emerging Branch Of Medical Imaging. *Current Medical Imaging Reviews*, 7(4):255–282, nov 2011. ISSN 1573-4056. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157340511798038684> http://dx.doi.org/10.2174/157340511798038684.
- Sasso Magali, Beaugrand Michel, Ledinghen de Victor, Douvin Catherine, Marcellin Patrick, Poupon Raoul, Sandrin Laurent, und Miette Véronique. Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel VCTE Guided Ultrasonic Attenuation Measurement for the Evaluation of Hepatic Steatosis: Preliminary Study and Validation in a Cohort of Patients with Chronic Liver Disease from Various Causes. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36(11):1825–1835, nov 2010. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
- Scheele B und Dimes J. *Das Lexikon der Gesundheit: der praktische ADAC-Ratgeber für gesunde und kranke Tage*. Ein ADAC-Buch. ADAC-Verlag, 1996. ISBN 3870037245.
- Schmidt Robert F und Thews Gerhard. *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag, Berlin, 27. Auflage, 1997. ISBN 3-931253-52-X.

- Shigao Chen , Urban M.W., Pislaru Cristina, Kinnick Randall, und Greenleaf J.F. Liver elasticity and viscosity quantification using shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV). In *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Volume 2009, Seiten 2252–2255. Department of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN 55905, USA. chen.shigao@mayo.edu, IEEE, sep 2009. DOI: 10.1109/IEMBS.2009.5334992.
- Sinkus R, Lorenzen J, Schrader D, Lorenzen M, Dargatz M, und Holz D. High-resolution tensor MR elastography for breast tumour detection. *Physics in Medicine and Biology*, 45(6):1649–1664, jun 2000. ISSN 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/45/6/317.
- Sirli Roxana, Bota Simona, Sporea Ioan, Jurchis Ana, Popescu Alina, Gradinaru-TascĂfu Oana, und Szilaski Milana. Liver Stiffness Measurements by Means of Supersonic Shear Imaging in Patients Without Known Liver Pathology. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(8):1362–1367, aug 2013. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.021.
- Song Pengfei, Manduca Armando, Zhao Heng, Urban Matthew W., Greenleaf James F., und Chen Shigao. Fast Shear Compounding Using Robust 2-D Shear Wave Speed Calculation and Multi-directional Filtering. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 40(6):1343–1355, jun 2014. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.026.
- Spencer Kirk T., Kirkpatrick James N., Mor-Avi Victor, Decara Jeanne M., und Lang Roberto M. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17(4):350–352, apr 2004. ISSN 08947317. DOI: 10.1016/j.echo.2004.01.003.
- Stockmann Martin, Lock Johan F, Riecke Björn, Heyne Karsten, Martus Peter, Fricke Michael, Lehmann Sina, Niehues Stefan M., Schwabe Michael, Lemke Arne-Jörn, und Neuhaus Peter. Prediction of Postoperative Outcome After Hepatectomy With a New Bedside Test for Maximal Liver Function Capacity. *Annals of Surgery*, 250(1):119–125, jul 2009. ISSN 0003-4932. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad85b5.
- Suga H., Hisano R, Hirata S, Hayashi T, Yamada O, und Ninomiya I. Heart

- rate-independent energetics and systolic pressure-volume area in dog heart. *The American journal of physiology*, 244(2):H206–14, feb 1983. ISSN 0002-9513.
- Sutherland G R, Stewart M J, Groundstroem K W, Moran C M, Fleming A, Guell-Peris F J, Riemersma R A, Fenn L N, Fox K A, und McDicken W N. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 7(5):441–58, 1994. ISSN 0894-7317.
- Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, 240(4857):1285–1293, jun 1988. ISSN 0036-8075. DOI: 10.1126/science.3287615.
- Teichholz Louis Evan, Kreulen Thomas, Herman Michael V., und Gorlin Richard. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *The American Journal of Cardiology*, 37(1):7–11, jan 1976. ISSN 00029149. DOI: 10.1016/0002-9149(76)90491-4.
- Tschoegel Nicholas W. *The Phenomenological Theory of Linear Viscoelastic Behavior: An Introduction*. Springer-Verlag, Berlin, 1. Auflage, 1989. ISBN 978-3-642-73604-9.
- Tzschätzsch Heiko, Elgeti Thomas, Rettig Katrin, Kargel Christian, Klaua Robert, Schultz Michael, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. In Vivo Time Harmonic Elastography of the Human Heart. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 38(2):214–222, feb 2012. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.002.
- Tzschätzsch Heiko, Hättasch Robert, Knebel Fabian, Klaua Robert, Schultz Michael, Jenderka Klaus-Vitold, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Isovolumetric Elasticity Alteration in the Human Heart Detected by In Vivo Time-Harmonic Elastography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(12):2272–2278, dec 2013. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.07.003.
- Tzschätzsch Heiko, Ipek-Ugay Selcan, Guo Jing, Streitberger Kaspar-Josche, Gentz Enno, Fischer Thomas, Klaua Robert, Schultz Michael, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. In vivo time-harmonic multifrequency elastography of the human liver. *Physics in Medicine and Biology*, 59(7):1641–1654, apr 2014. ISSN 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/59/7/1641.

- Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Dittmann Florian, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Tomographic magnetic resonance elastography by multifrequency wave number inversion. In *Proceedings of the 14th International Tissue Elasticity Conference*, 2015a.
- Tzschätzsch Heiko, Ipek-Ugay Selcan, Nguyen Trong Manh, Guo Jing, Eggers Jonathan, Gentz Enno, Fischer Thomas, Schultz Michael, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Multifrequency Time-Harmonic Elastography for the Measurement of Liver Viscoelasticity in Large Tissue Windows. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 41(3):724–733, mar 2015b. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.009.
- Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Dittmann Florian, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Tomoelastography by Multifrequency Wave Number Recovery. In *Bildverarbeitung in der Medizin 2016*, 2016a.
- Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Dittmann Florian, Hirsch Sebastian, Barnhill Eric, Jöhrens Korinna, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves. *Medical Image Analysis*, 30:1–10, may 2016b. ISSN 13618415. DOI: 10.1016/j.media.2016.01.001.
- Tzschätzsch Heiko, Nguyen Trong Manh, Scheuermann Tobias, Fischer Thomas, Schultz Michael, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Two-dimensional time-harmonic elastography of the human liver and spleen. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 16:30163–6, 2016c. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.004>.
- Tzschätzsch Heiko, Sack Ingolf, Marticorena Garcia Stephan Rodrigo, Ipek-Ugay Selcan, Braun Jürgen, Bernd Hamm, und Althoff Christian E. Time-harmonic elastography of the liver is sensitive to intrahepatic pressure gradient and liver decompression following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) implantation. *Ultrasound in Medicine and Biology*, in print, 2016d. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.10.007>.
- Urban Matthew W., Pislariu Cristina, Nenadic Ivan Z., Kinnick Randall R., und Greenleaf James F. Measurement of Viscoelastic Properties of In Vivo Swine Myocardium Using Lamb Wave Dispersion Ultrasound Vibrometry (LDUV). *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(2):247–261, feb 2013. ISSN 0278-0062. DOI: 10.1109/TMI.2012.2222656.

- Walker H Kenneth, Dallas W Hall, und Hurst J Willis, Editoren. *Clinical Methods*. Butterworths, Boston, 3. Auflage, 1990. ISBN 0-409-90077-X.
- Wang Yi, Ganger Daniel R., Levitsky Josh, Sternick Laura A., McCarthy Robert J., Chen Zongming E., Fasanati Charles W., Bolster Bradley, Shah Saurabh, Zuehlsdorff Sven, Omary Reed A., Ehman Richard L., und Miller Frank H. Assessment of Chronic Hepatitis and Fibrosis: Comparison of MR Elastography and Diffusion-Weighted Imaging. *American Journal of Roentgenology*, 196(3):553–561, mar 2011. ISSN 0361-803X. DOI: 10.2214/AJR.10.4580.
- Webb Steve. *The physics of medical imaging*. IOP Publishing, London, 1996. ISBN 0-85274-361-0.
- Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Ertl G, und Störk S. Assessment of diastolic heart failure. Current role of echocardiography. *Herz*, 38(1):18–25, feb 2013. ISSN 1615-6692. DOI: 10.1007/s00059-012-3751-5.
- Wilkins Robert H. Neurosurgical Classicâ€”XVII. *Neurosurgery*, 21(3):240–244, mar 1964. ISSN 0022-3085. DOI: 10.3171/jns.1964.21.3.0240.
- Yin Meng, Talwalkar Jayant A., Glaser Kevin J., Manduca Armando, Grimm Roger C., Rossman Phillip J., Fidler Jeff L., und Ehman Richard L. Assessment of Hepatic Fibrosis With Magnetic Resonance Elastography. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(10):1207–1213.e2, oct 2007. ISSN 15423565. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.06.012.
- Zaleska-Dorobisz Urszula, Kaczorowski Krzysztof, Pawluś Aleksander, Puchalska Agata, und Inglot Marcin. Ultrasound elastography - review of techniques and its clinical applications. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 23(4):645–55, 2014. ISSN 1899-5276.
- Zhao Heng, Song Pengfei, Meixner Duane D., Kinnick Randall R., Callstrom Matthew R., Sanchez William, Urban Matthew W., Manduca Armando, Greenleaf James F., und Chen Shigao. External Vibration Multi-Directional Ultrasound Shearwave Elastography (EVMUSE): Application in Liver Fibrosis Staging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 33(11):2140–2148, nov 2014. ISSN 0278-0062. DOI: 10.1109/TMI.2014.2332542.

Preise, Patente, Publikationen und Konferenzen

Ausgezeichnet durch einen Preis wurden die nachfolgenden wissenschaftliche Beiträge:

1. Preis des Doktoranden-Wissenschaftspreises der *Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.* im Jahre 2012. Die zugehörige Publikation hat den Titel „In vivo Time harmonic Elastography of the Human Heart“ und wurde 2012 in *Ultrasound in Medicine & Biology* veröffentlicht.[Tzschätzsch et al., 2012]

1. Preis des Doktoranden-Wissenschaftspreises der *14. International Tissue Elasticity Conference* im Jahre 2015. Der zugehörige Abstract hat den Titel „Tomographic magnetic resonance elastography by multifrequency wave number inversion“.[Tzschätzsch et al., 2015b]

1. Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit in der *Bildverarbeitung in der Medizin* im Jahre 2016. Der zugehörige Abstract hat den Titel „Tomoelelastography by Multifrequency Wave Number Recovery“.[Tzschätzsch et al., 2016a]

Im Rahmen meiner Forschungsarbeit wurde das folgende Patent angemeldet:

Tzschätzsch Heiko, Braun Jürgen, Sack Ingolf.
„Verfahren zur Untersuchung von menschlichem oder tierischem Gewebe“
Nr. PTC/DE 2012/200082 und DE 102011089401.2 und US 14/363,391

Seit Beginn meiner Tätigkeit in der AG Elastografie entstanden die folgenden Originalarbeiten unter meiner Erst- oder Mitautorenschaft:

Dittmann Florian, Hirsch Sebastian, Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. In vivo wideband multifrequency MR elastography of the human brain and liver. *Magnetic Resonance in Medicine*, oct 2015. ISSN 07403194. DOI: 10.1002/mrm.26006.

Elgeti Thomas, Tzschätzsch Heiko, Hirsch Sebastian, Krefting Dagmar, Klatt Dieter, Niendorf Thoralf, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Vibration-synchronized

magnetic resonance imaging for the detection of myocardial elasticity changes. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(4):919–924, apr 2012. ISSN 07403194. DOI: 10.1002/mrm.24185.

Hirsch Sebastian, Beyer Frauke, Guo Jing, Papazoglou Sebastian, Tzschätzsch Heiko, Braun Juergen, und Sack Ingolf. Compression-sensitive magnetic resonance elastography. *Physics in Medicine and Biology*, 58(15):5287–5299, aug 2013. ISSN 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/58/15/5287.

Ipek-Ugay Selcan, Tzschätzsch Heiko, Hudert Christian, Marticorena Garcia Stephan Rodrigo, Fischer Thomas, Braun Jürgen, Althoff Christian, und Sack Ingolf. Time Harmonic Elastography Reveals Sensitivity of Liver Stiffness to Water Ingestion. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 42(6):1289–1294, jun 2016. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.12.026.

Streitberger Kaspar-Josche, Guo Jing, Tzschätzsch Heiko, Hirsch Sebastian, Fischer Thomas, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. High-resolution mechanical imaging of the kidney. *Biomechanics*, 47(3):639–644, feb 2014. ISSN 00219290. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2013.11.051.

Tzschätzsch Heiko, Elgeti Thomas, Rettig Katrin, Kargel Christian, Klaua Robert, Schultz Michael, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. In Vivo Time Harmonic Elastography of the Human Heart. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 38(2): 214–222, feb 2012. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.002.

Tzschätzsch Heiko, Hättasch Robert, Knebel Fabian, Klaua Robert, Schultz Michael, Jenderka Klaus-Vitold, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Isovolumetric Elasticity Alteration in the Human Heart Detected by In Vivo Time-Harmonic Elastography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(12):2272–2278, dec 2013. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.07.003.

Tzschätzsch Heiko, Ipek-Ugay Selcan, Guo Jing, Streitberger Kaspar-Josche, Gentz Enno, Fischer Thomas, Klaua Robert, Schultz Michael, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. In vivo time-harmonic multifrequency elastography of the human liver. *Physics in Medicine and Biology*, 59(7):1641–1654, apr 2014. ISSN 0031-9155. DOI: 10.1088/0031-9155/59/7/1641.

Tzschätzsch Heiko, Ipek-Ugay Selcan, Nguyen Trong Manh, Guo Jing, Eggers Jonathan, Gentz Enno, Fischer Thomas, Schultz Michael, Braun Jürgen, und

Sack Ingolf. Multifrequency Time-Harmonic Elastography for the Measurement of Liver Viscoelasticity in Large Tissue Windows. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 41(3):724–733, mar 2015. ISSN 03015629. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.009.

Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Dittmann Florian, Hirsch Sebastian, Barnhill Eric, Jöhrens Korinna, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Tomoelastography by multifrequency wave number recovery from time-harmonic propagating shear waves. *Medical Image Analysis*, 30:1–10, may 2016a. ISSN 13618415. DOI: 10.1016/j.media.2016.01.001.

Tzschätzsch Heiko, Nguyen Trong Manh, Scheuermann Tobias, Fischer Thomas, Schultz Michael, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Two-dimensional time-harmonic elastography of the human liver and spleen. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 16:30163–6, 2016b. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.07.004>.

Tzschätzsch Heiko, Sack Ingolf, Marticorena Garcia Stephan Rodrigo, Ipek-Ugay Selcan, Braun Jürgen, Bernd Hamm, und Althoff Christian E. Time-harmonic elastography of the liver is sensitive to intrahepatic pressure gradient and liver decompression following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) implantation. *Ultrasound in Medicine and Biology*, in print, 2016c. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.10.007>.

Die folgenden Kapitel wurden, im anschließend genannten, Fachbuch veröffentlicht

Tzschätzsch Heiko, Hirsch Sebastian, Braun Jürgen und Sack Ingolf
„Energy density and flux“

Tzschätzsch Heiko, Hirsch Sebastian, Braun Jürgen und Sack Ingolf
„Shear wave scattering from interfaces and inclusions“

Tzschätzsch Heiko, Hirsch Sebastian, Braun Jürgen und Sack Ingolf
„Ultrasound elastography“

Hirsch Sebastian, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. *Magnetic Resonance Elastography: Physical Background And Medical Applications*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. ISBN 978-3527340088.

Die folgenden Konferenzbeiträge erschienen unter meiner Erst- oder Mitautorenschaft:

Hirsch Sebastian, Beyer Frauke, Guo Jing, Papazoglou Sebastian, Tzschätzsch Heiko, Fehlner Andreas, Sack Ingolf, und Braun Jürgen. Compression Sensitive Magnetic Resonance Elastography. In *Proceedings of the 11th International Tissue Elasticity Conference*, Seite 48, 2012.

Ipek-Ugay Selcan, Tzschätzsch Heiko, Althoff Christian, Fischer Thomas, Christian Hudert, Jing Guo, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. On the response of liver stiffness to blood perfusion revealed by time harmonic elastography in healthy volunteers and patients with hepatic hypertension. In *Proceedings of the 14th International Tissue Elasticity Conference*, 2015.

Tzschätzsch Heiko, Braun Jürgen, Fischer Thomas, Klaua Robert, Schultz Michael, und Sack Ingolf. In vivo time harmonic multiple frequency elastography of human liver. In *2012 IEEE International Ultrasonics Symposium*, Seiten 1363–1365. IEEE, oct 2012. ISBN 978-1-4673-4562-0. DOI: 10.1109/ULTSYM.2012.0340.

Tzschätzsch Heiko, Braun Jürgen, Fischer Thomas, Klaua Robert, Schultz Michael, und Sack Ingolf. In vivo time harmonic multiple frequency elastography of human liver. In *Proceedings of the 11th International Tissue Elasticity Conference*, Seite 124, 2012a.

Tzschätzsch Heiko, Elgeti Thomas, Hirsch Sebastian, Krefting Dagmar, Klatt Dieter, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Direct Magnetic Resonance Elastography Feasibility for Measuring Myocardial Elasticity Changes. In *Bildverarbeitung in der Medizin 2012*, Seite 454, 2012b.

Tzschätzsch Heiko, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. 2D time harmonic ultrasound elastography at low frame rates. In *Proceedings of the 14th International Tissue Elasticity Conference*, 2015a.

Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Dittmann Florian, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Tomographic magnetic resonance elastography by multifrequency wave number inversion. In *Proceedings of the 14th International Tissue Elasticity Conference*, 2015b.

Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Dittmann Florian, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Tomoelastography by Multifrequency Wave Number Recovery. In *Bildverarbeitung in der Medizin 2016*, 2016a.

Tzschätzsch Heiko, Guo Jing, Dittmann Florian, Hirsch Sebastian, Fehlner Andreas, Barnhill Eric, Braun Jürgen, und Sack Ingolf. Noise-robust multi-frequency wave number inversion for high-resolution MR elastography in the abdomen. In *ISMRM 2016 Annual Meeting & Exhibition*, 2016b.

Danksagung

Diese Arbeit entstand im Rahmen eines interdisziplinären Forschungsprojektes. Ohne die Unterstützung und Mitarbeit vieler Wissenschaftler aus unterschiedlichen Fachbereichen wäre dies nicht möglich gewesen. Die Motivation und die klinische Validierung erfolgte seitens der Ärzte aus der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Für die Herzelastografie haben vor allem PD Dr. med. Thomas Elgeti aus dem Institut für Radiologie, Dr. med. Robert Hättasch und PD Dr. med. Fabian Knebel aus der Kardiologie einen entscheidenden Beitrag geleistet. Aktiv unterstützt wurde die Forschung zur Leberelastografie von Prof. Dr. med. Thomas Fischer aus dem Institut für Radiologie. Bei der klinischen Validierung engagierten sich Dr. med. Enno Gentz aus der Gastroenterologie und Hepatologie, Dr. med. Kaspar-Josche Streitberger aus der Radiologie und der Mediziner Jonathan Eggers. Mein besonderer Dank gilt der AG Elastografie unter Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Sack und PD Dr. rer. nat. Jürgen Braun deren physikalische und ingenieurtechnische Expertise maßgebend zum Gelingen der Arbeit beitrug. Die stete Diskussionsbereitschaft der Arbeitsgruppenmitglieder, insbesondere von Dr. rer. nat. Sebastian Hirsch und Dr. rer. nat. Sebastian Papazoglou über grundsätzliche physikalische Phänomene bei der Suche nach Lösungen zur Analyse der aufgenommenen Wellendaten, halfen. Die Firma GAMPT¹ war besonders an der technischen Umsetzung der zeitharmonischen Ultraschallelastografie beteiligt. Dr. rer. nat. Michael Schultz, Dipl. Phys. Robert Klaua und Dipl. Ing. Manhnguyen Trong haben dabei die Benutzeroberfläche und die Implementierung der von mir entwickelten Algorithmen realisiert. Die effiziente Implementierung der zur Auswertung verwendeten Algorithmen wurde durch die Expertise der Informatikerin M. Sc. Selcan Ipek-Ugay unterstützt. Bei der Herstellung des Agar-Phantoms beteiligte sich Colin Hamm und der Vergleich der daraus resultierenden Ultraschallmesswerte mit denen aus der Magnetresonanzelastografie wurde von Dr. rer. nat. Jing Guo unterstützt. Ein besonderer Dank gilt allen Patienten und gesunden Probanden, ohne deren Bereitschaft an den Pilotstudien teilzunehmen, weder die Entwicklung noch die Validierung der zeitharmonischen Ultraschallelastografie möglich wäre.

¹GAMPT mbH (Gesellschaft für Angewandte Medizinische Physik und Technik); Hallesche Straße 99F in 06217 Merseburg, Deutschland

Die abschließenden Worte meiner Dissertation sollen meiner Frau Antje, meiner Familie und meinen Freunden gelten. Durch ihre emotionale Unterstützung haben sie mir den nötigen Rückhalt gegeben diese Arbeit zu beginnen und fertigzustellen. Unermüdlich lasen sie die Dissertation gegen und gaben Anregungen nicht nur in Didaktik, Ausdruck und Orthografie.

Danke

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der von mir gemäß § 7 Abs. 3 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, veröffentlicht im Amtlichen Mitteilungsblatt der Humboldt-Universität zu Berlin Nr. 126/2014 am 18.11.2014 angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Berlin, den 1. September 2016

Heiko Tzschätzsch